

تاثیر سیلی مارین بر کولیت القا شده توسط اسید استیک در موش‌های صحرایی

محمدعلی تخشید^۱، امان‌اله روستا^۲، علیرضا توسلی^۱، زهرا خباز^۲

چکیده

سابقه و هدف: ترکیبات ضد اکسیدان و ضد التهاب در درمان کولیت اولسراتیو موثرند. سیلی مارین دارای خاصیت ضد اکسیدانی و ضد التهابی می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر محافظتی سیلی مارین بر کولیت حاد القا شده توسط اسید استیک در موش‌های صحرایی بود.

مواد و روش‌ها: ۵۰ سر موش آزمایشگاهی نژاد ویستار به ۵ گروه ده تایی شامل: گروه کنترل، گروه کولیت، گروه کولیت دریافت کننده ۵۰ mg/kg سیلی مارین، گروه کولیت دریافت کننده ۱۰۰ mg/kg سیلی مارین و گروه کولیت دریافت کننده ۵۰۰ mg/kg سولفاسالازین تقسیم شدند. کولیت تجربی با تزریق درون رکتومی یک میلی لیتر اسید استیک ۴ درصد در حیوانات ایجاد گردید. سیلی مارین از ۱۴ روز قبل از کولیت تا دو روز پس از ایجاد کولیت و به صورت گاوآژ به حیوانات خورانده شد. دو روز بعد از ایجاد کولیت موش‌ها قربانی شده و آسیب‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی کولون مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: تزریق اسید استیک موجب التهاب، آسیب شدید کریپت‌ها و بافت پوششی کولون گردید. سولفاسالازین موجب کاهش ادم بافتی، آسیب‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی و شدت التهاب گردید. سیلی مارین در دو مقدار ۵۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg موجب کاهش آسیب‌های ماکروسکوپی گردید. مصرف ۱۰۰ mg/kg سیلی مارین میزان آسیب‌های میکروسکوپی و شدت التهاب را نیز کاهش داد در صورتی که مقدار ۵۰ mg/kg سیلی مارین تاثیری بر کاهش آسیب کریپت و شدت التهاب نداشت.

استنتاج: این نتایج پیشنهاد می‌کند که سیلی مارین احتمالاً می‌تواند در کاهش آسیب‌های ناشی از کولیت اولسراتیو مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: سیلی مارین، کولیت اولسراتیو، ضد التهاب

مقدمه

بیماری باعث از کار افتادگی به خصوص در بالغین جوان می‌شود و بار اقتصادی و اجتماعی زیادی را به

کولیت اولسراتیو از علل شایع درگیری‌های دستگاه گوارش در کشورهای توسعه یافته می‌باشند (۱). این

مؤلف مسئول: محمدعلی تخشید - شیراز: دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پیراپزشکی، مرکز تحقیقات فناوری تشخیص آزمایشگاهی

Email: takhshid2001@yahoo.co.uk

۱. دانشکده پیراپزشکی، مرکز تحقیقات علوم و تکنولوژی تشخیص آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۲. دانشگاه آزاد واحد جهرم

تاریخ دریافت: ۹۰/۱/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۴/۱ تاریخ تصویب: ۹۰/۵/۱۹

می‌آید (۸). سیلی مارین دارای خاصیت ضد التهابی، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی است و از طریق مهار فاکتور هسته‌ای NF-kB (۹) در پیش‌گیری از التهاب موثر است (۹). خواص ضد اکسیدانی سیلی مارین نیز در مطالعات متعددی نشان داده شده است. سیلی مارین با افزایش گلوکوتایون سلولی به مسمومیت‌زدایی و حذف رادیکال‌های آزاد بدن کمک می‌کند (۱۰) و از پراکسیداسیون لیپیدها که باعث آسیب‌های سلولی می‌شود جلوگیری می‌کند (۱۱).

با توجه به خواص ضد التهابی و ضد اکسیدانی سیلی مارین، در این مطالعه اثر درمانی سیلی مارین در پیشگیری از آسیب‌های سلولی و التهاب در مدل تجربی کولیت اولسراتیو حاد القا شده توسط تزریق درون رکتومی اسید استیک مورد بررسی قرار می‌گیرد. این مدل تجربی دارای شباهت زیادی با مرحله حاد کولیت اولسراتیو در انسان است (۱۲) و در مطالعات متعددی برای بررسی اثر داروها و ترکیبات آنتی‌اکسیدان در درمان کولیت اولسراتیو مورد استفاده قرار گرفته است (۱۳-۱۵).

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن تقریبی 20 ± 220 گرم استفاده شد. موش‌ها در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و در دریافت آب و غذا آزاد بودند. برای تغذیه آن‌ها از غذای فشرده (تهیه شده توسط شرکت خوراک دام و طیور فارس) استفاده گردید.

حیوانات به صورت تصادفی به ۵ گروه ۱۰ تایی شامل گروه کنترل سالم، گروه کولیت بدون درمان، گروه کولیت دریافت‌کننده 50 mg/kg سیلی مارین (شرکت گل دارو)، گروه کولیت دریافت‌کننده 100 mg/kg سیلی مارین و گروه کولیت دریافت‌کننده 500 mg/kg سولفاسالازین (شرکت مهر دارو) تقسیم

جامعه تحمیل می‌کند. کنترل التهاب و کاستن از اثرات سوء داروها از اهداف مهم درمان کولیت اولسراتیو می‌باشد. استفاده از داروهای ضد التهاب کورتیکو استروئیدی و آمینوسالسیلات‌ها، مؤثرترین روش درمان کولیت اولسراتیو است (۲). اکثر این داروها دارای اثرات جانبی شدید از جمله ایجاد اسهال، استفراغ، اختلالات کبدی، اختلالات کلیوی، پانکراتیت و زخم‌های دستگاه گوارش می‌باشند. به علاوه همه بیماران نیز به این نوع درمان پاسخ مناسبی نمی‌دهند (۴،۳). از طرف دیگر بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو در صورت عدم کنترل التهاب در خطر ایجاد سرطان روده بزرگ هستند. به همین دلیل تحقیقات گسترده‌ای برای یافتن داروهای موثر با اثرات جانبی کم انجام می‌گیرد.

ارتشاح نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها به بافت مخاطی کولون از مشخصات مهم کولیت اولسراتیو است (۵). نوتروفیل‌های فعال شده در بافت مخاطی روده گونه‌های فعال اکسیژن شامل یون سوپراکسید، رادیکال هیدروکسید و پرواکسید هیدروژن تولید و ترشح می‌کنند. این عوامل موجب پراکسیداسیون لیپیدها، افزایش نفوذپذیری مخاط و رگ‌های خونی، افزایش ورود نوتروفیل‌ها به بافت مخاطی و توسعه التهاب می‌گردند (۶). گونه‌های فعال اکسیژن با اثر بر بیان ژن‌های سیتوکین‌ها و آنزیم‌هایی درگیر در پاسخ التهابی موجب تخریب دیواره روده، ایجاد زخم، خونریزی و اسهال می‌گردند (۵). استرس اکسیداتیو همچنین موجب کاهش عوامل آنتی‌اکسیدان در نتیجه افزایش شدت بیماری می‌گردد. لذا استفاده از مواد آنتی‌اکسیدان می‌تواند در کنترل بیماری و جلوگیری از عود مجدد آن موثر باشد. ترکیبات آنتی‌اکسیدان می‌تواند با خنثی نمودن رادیکال‌های آزاد جلو تخریب سلولی ناشی از اثر رادیکال‌های آزاد را بگیرند (۷).

سیلی مارین (Silmarin) مخلوطی فلاونوئیدی است که از گیاه خار مریم (*Silybum Marianum*) به دست

بررسی آسیب‌های ماکروسکوپی مخاط و ادم بافتی: آسیب‌های ماکروسکوپی مخاط ناشی از تزریق اسید استیک و ایجاد کولیت مطابق روش مورس مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۸). در این روش شدت آسیب‌های ماکروسکوپی به صورت بدون آسیب (۰)، هیپرامیابدون زخم (۱)، زخم در یک نقطه بدون التهاب (۲)، زخم در یک نقطه همراه التهاب (۳)، زخم در چند نقطه همراه التهاب (۴) و زخم بزرگتر از یک سانتی متر و التهاب (۵) نمره‌دهی می‌گردد. جهت بررسی ادم بافتی نسبت وزن به طول روده اندازه‌گیری گردید (۱۹).

بررسی میکروسکوپی آسیب و التهاب بافت کولون:

جهت بررسی میکروسکوپی آسیب و التهاب از بافت تثبیت شده کولون برش‌های با ضخامت ۵ میکرون تهیه گردید و به روش هماتوکسیلین-ائوزین رنگ آمیزی گردید. مقاطع میکروسکوپی توسط یک نفر آسیب‌شناس و به صورت دو سوکور مورد بررسی قرار گرفت و گزارش‌های بافتی و تصاویر لازم تهیه گردید. در مورد هر مقطع میکروسکوپی درجه آسیب کریپت، عمق آسیب و درجه التهاب بر اساس روش Dieleman (۲۰) و به شرح زیر نمره‌دهی گردید (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: نمره‌دهی آسیب کریپت، عمق آسیب بافت و درجه التهاب

نمره	درجه آسیب کریپت	عمق آسیب بافت	درجه التهاب
۰	بافت پوششی و کریپت سالم	بدون آسیب	بدون التهاب
۱	از بین رفتن ۱/۳ کریپت	آسیب مخاط	التهاب خفیف
۲	از بین رفتن ۲/۳ کریپت	آسیب زیر مخاط	التهاب متوسط
۳	از بین رفتن کامل کریپت و سالم بودن اپیتلیوم	آسیب ترانس مورال	التهاب شدید
۴	از بین رفتن کامل کریپت و اپیتلیوم	-----	-----

محاسبه شدت آسیب بافتی و شدت التهاب:

شدت آسیب میکروسکوپی بافت از حاصل ضرب نمره آسیب کریپت در نمره عمق آسیب و شدت التهاب از حاصل ضرب نمره التهاب در نمره عمق آسیب محاسبه گردید (۲۰).

شدند. سولفاسالازین از داروهای موثر در درمان کولیت اولسراتیو است (۱۶). در این مطالعه از این دارو به عنوان کنترل مثبت استفاده گردید. گروه‌های دریافت‌کننده سیلی مارین ابتدا به مدت ۱۴ روز قبل از ایجاد بیماری و سپس به مدت دو روز پس از ایجاد بیماری سیلی مارین دریافت نمودند. داروها به صورت گاوژ و با استفاده از لوله معده‌ای به موش‌های مورد آزمایش خوراندند شد. غلظت مورد نظر سیلی مارین به صورت روزانه تهیه و مورد استفاده قرار گرفت. از محلول سالی‌ن به عنوان حلال داروها استفاده گردید. گروه کنترل سالم و کولیت بدون درمان حجم مساوی سالی‌ن دریافت کردند.

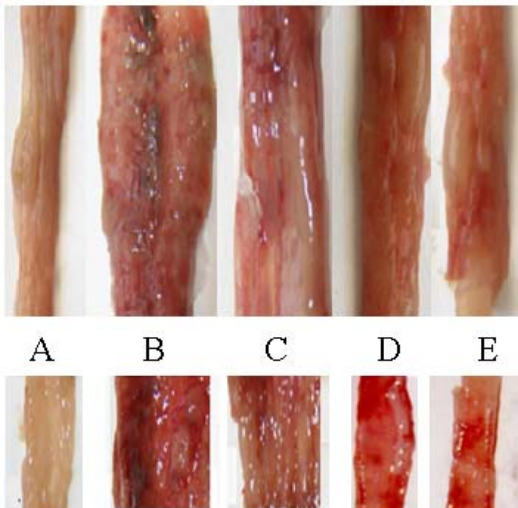
ایجاد کولیت اولسراتیو تجربی حاد القا شده توسط اسید استیک:

جهت ایجاد کولیت اولسراتیو تجربی حاد از روش تزریق درون رکتومی اسید استیک استفاده گردید (۱۷). نحوه انجام کار به این ترتیب بود که موش‌های صحرایی برای مدت ۲۴ ساعت در حالت روزه‌داری نگه داشته شدند و فقط اجازه مصرف آب داده شد. برای ایجاد کولیت حیوان را به طور مختصر با اتر بیهوش کرده و به کمک یک لوله نرم به قطر دو میلی‌متر و به طول ۸ سانتی‌متر یک میلی‌لیتر اسید استیک ۴ درصد به درون رکتوم تزریق گردید.

بررسی شدت آسیب ماکروسکوپی و ادم کولون:

موش‌های صحرایی دو روز پس از ایجاد کولیت تحت شرایط بیهوشی قربانی شدند. سپس با ایجاد شکاف در ناحیه تحتانی شکم، حفره شکم باز گردید تا کولون نمایان گردد. یک قطعه ۸ سانتی‌متری از انتهای کولون را بریده و با ایجاد یک برش طولی آن را باز کرده و با محلول سالی‌ن سرد شستشو داده و توزین گردید. پس از بررسی میزان آسیب‌های ماکروسکوپی قطعه‌ای از آن جهت بررسی تغییرات میکروسکوپی در محلول فرمالین ۱۰ درصد تثبیت گردید.

۱۰۰ میلی گرم در روز سیلی مارین مشاهده نگردید. نسبت وزن به طول کولون به عنوان معیاری از میزان ادم بافتی، در موش‌های دارای کولیت بدون درمان افزایش معنی داری را نسبت به گروه کنترل سالم نشان شد. مصرف سولفاسالازین موجب کاهش معنی دار نسبت وزن به طول کولون در مقایسه با گروه کولیت بدون درمان گردید (جدول شماره ۲). اختلاف معنی داری بین گروه مصرف کننده سیلی مارین به میزان ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم، با گروه کولیت مشاهده نگردید.



تصویر شماره ۱: ظاهر ماکروسکوپی سطح خارجی (شکل بالا) و سطح درونی کولون (شکل پایین) در موش‌های گروه کنترل (A)، گروه کولیت بدون درمان (B)، گروه کولیت دریافت کننده ۵۰ میلی گرم سیلی مارین (C)، گروه کولیت دریافت کننده ۱۰۰ میلی گرم سیلی مارین (D) و گروه کولیت دریافت کننده ۵۰۰ میلی گرم سولفاسالازین (E). خونریزی، ایجاد زخم‌های متعدد، ادم بافتی در نمونه کولون گروه کولیت بدون درمان کاملاً مشخص است.

تمام نتایج بصورت میانگین \pm خطای استاندارد (Mean \pm SEM) گزارش گردید. جهت مقایسه آسیب‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی در گروه‌های مختلف از تست آماری ANOVA و به دنبال آن از آزمون Tukey استفاده گردید. $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد. کلیه تجزیه و تحلیل‌های آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۱۴ انجام گرفت.

یافته ها

تزریق درون رکتومی محلول اسید استیک ۴ درصد موجب ایجاد التهاب و زخم در کولون گردید (تصویر شماره ۱). ایجاد کولیت همراه با بروز اسهال خونی بود که از علائم مشخصه این بیماری است. نمرات آسیب ماکروسکوپی کولون در گروه کولیت در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری را نشان می دهد (جدول شماره ۲). مقایسه نمرات آسیب ماکروسکوپی در گروه‌های مختلف نشان داد که بیشترین میزان آسیب مربوط به گروه کولیت بود. سولفاسالازین باعث کاهش معنی دار آسیب‌های ماکروسکوپی گردیده بود. مصرف سیلی مارین به میزان ۵۰ میلی گرم موجب کاهش آسیب‌های ماکروسکوپی گردید ولی اختلاف معنی داری با گروه کولیت نشان نداد. سیلی مارین به میزان ۱۰۰ میلی گرم در روز، موجب کاهش معنی دار درجه آسیب‌های ماکروسکوپی در مقایسه با گروه کولیت گردید (تصویر شماره ۱ و جدول شماره ۲). اختلاف معنی دار در درجه آسیب‌های ماکروسکوپی بین گروه مصرف کننده سولفاسالازین و گروه‌های مصرف کننده

جدول شماره ۲: اثرات سیلی مارین بر معیارهای آسیب‌های ماکروسکوپی کولون در موش‌های صحرائی دارای کولیت القا شده با اسید استیک

گروه	نمرات آسیب ماکروسکوپی خطای میانگین استاندارد \pm میانگین	سطح معنی داری	نسبت وزن به طول خطای میانگین استاندارد \pm میانگین	سطح معنی داری
کنترل	۰/۷۲ \pm ۰/۲ ^a	۰/۰۰۰	۸۲ \pm ۷ ^a	۰/۰۰۰
کولیت بدون درمان	۴/۶ \pm ۰/۳ ^b	۰/۰۰۰	۱۳۹ \pm ۹ ^b	۰/۰۰۰
کولیت + سولفاسالازین	۲/۲ \pm ۰/۵ ^c	۰/۰۰۶	۱۰۶ \pm ۶ ^c	۰/۰۰۶
کولیت + سیلی مارین (۵۰ mg/kg)	۳/۵ \pm ۰/۳ ^b	۰/۰۳۸	۱۳۷ \pm ۱۶ ^b	۰/۰۳۸
کولیت + سیلی مارین (۱۰۰ mg/kg)	۲/۷ \pm ۰/۴ ^c	۰/۰۰۳	۱۳۹ \pm ۵ ^b	۰/۰۰۳

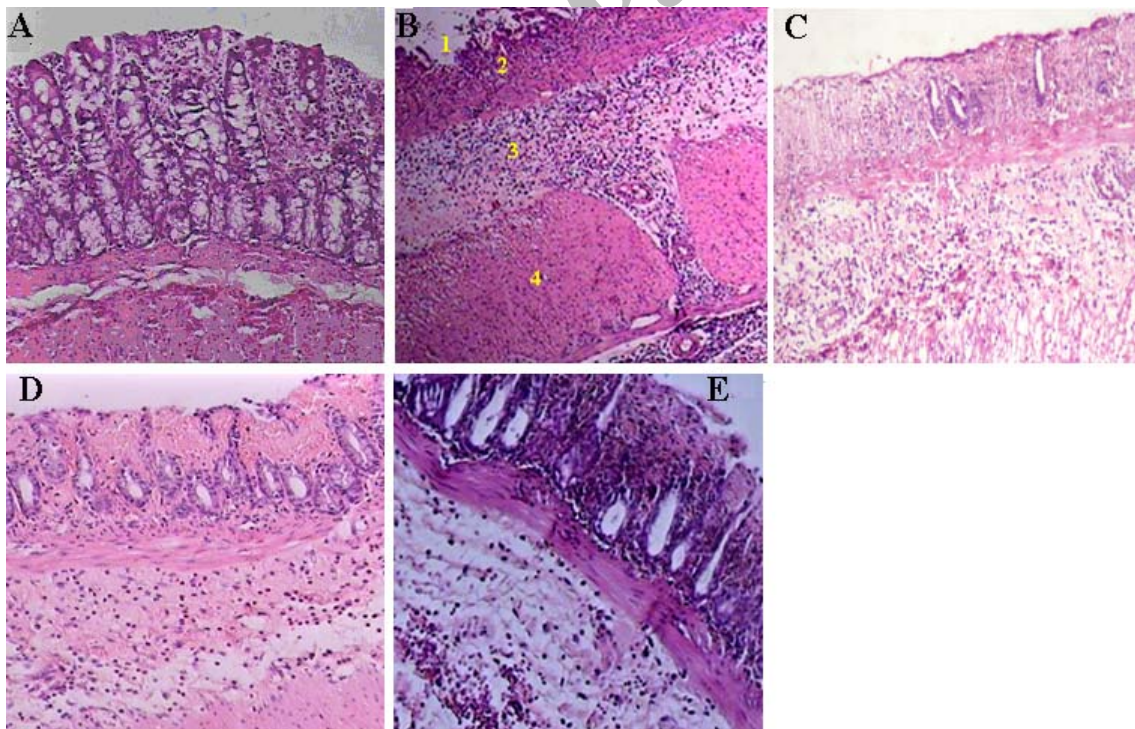
گروه‌هایی که با حروف متفاوت نشان داده شده‌اند دارای اختلاف معنی دار در $p < 0/05$ می باشند.

با گروه کولیت بدون درمان در شدت آسیب‌های میکروسکوپی بافت و شدت التهاب مشاهده نگردید. اختلاف معنی‌داری بین گروه مصرف‌کننده سولفاسالازین و گروه‌های مصرف‌کننده سیلی‌مارین و همچنین بین دو گروه مصرف‌کننده ۵۰ میلی‌گرم و ۱۰۰ میلی‌گرم در روز سیلی‌مارین مشاهده نگردید (جدول شماره ۳).

بحث

القا کولیت با تزریق درون رکتومی اسید استیک یکی از مدل‌های استاندارد ایجاد مدل تجربی کولیت اولسراتیو است. عواملی مانند افزایش نفوذ پذیری رگ‌ها، ارتشاح طولانی مدت نوتروفیل‌ها و افزایش واسطه‌های التهاب که در شروع کولیت انسانی نقش دارند در ایجاد کولیت در این مدل نیز دخالت دارند (۲۱). تزریق اسید استیک به درون کولون موش‌های آزمایشگاهی

در سطح میکروسکوپی علائم بیماری کولیت شامل: از بین رفتن گسترده سلول‌های اپی‌تلیال، کاهش سلول‌های گابلت، ارتشاح شدید لکوسیت‌ها و ضخیم شدن لایه ماهیچه‌ای در مقاطع میکروسکوپی کولون در گروه کولیت مشاهده گردید (تصویر شماره ۲). مقایسه نمرات درجه آسیب و التهاب میکروسکوپی در گروه‌های مختلف (جدول شماره ۳) نشان می‌دهد که بالاترین نمرات (درجه آسیب) مربوط به گروه کولیت بود. میزان آسیب بافتی و التهاب در گروه مصرف‌کننده سولفاسالازین کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کولیت نشان داد (جدول شماره ۳). سیلی‌مارین در مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم در روز موجب کاهش آسیب‌های میکروسکوپی بافت و شدت التهاب نسبت به گروه کولیت بدون درمان نگردید. اختلاف معنی‌داری بین گروه مصرف‌کننده سیلی‌مارین به میزان ۵۰ میلی‌گرم،



تصویر شماره ۲: اسلایدهای میکروسکوپی نمونه از کولون موش‌های صحرایی گروه کنترل با مخاط سالم (A)، گروه کولیت بدون درمان (B)، گروه کولیت دریافت‌کننده ۵۰ میلی‌گرم سیلی‌مارین (C)، گروه کولیت دریافت‌کننده ۱۰۰ میلی‌گرم سیلی‌مارین (D) و گروه کولیت دریافت‌کننده ۵۰۰ میلی‌گرم سولفاسالازین (E). در موش‌های صحرایی گروه کولیت از بین رفتن سلول‌های اپی‌تلیال (۱)، از بین رفتن ساختار کریپت و کاهش تعداد سلول‌های گابلت (۲)، ارتشاح لکوسیت‌ها (۳) و افزایش ضخامت بافت ماهیچه‌ای (۴) مشاهده گردید. مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم سیلی‌مارین و سولفاسالازین موجب کاهش میزان آسیب‌بافتی ناشی از تزریق اسید استیک گردیده است. رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین (بزرگ‌نمایی ۴۰۰).

جدول شماره ۳: اثرات سیلی مارین بر آسیب های میکروسکوپی و التهاب کولون در موشهای صحرایی دارای کولیت القا شده با اسید استیک

گروه	نمرات آسیب میکروسکوپی بافت خطای میانگین استاندارد \pm میانگین	سطح معنی داری	نمرات شدت التهاب خطای میانگین استاندارد \pm میانگین	سطح معنی داری
کنترل	0.16 ± 0.07^a	0/001	0.64 ± 0.07^a	0/001
کولیت بدون درمان	5.72 ± 0.12^b	---	6.76 ± 0.06^b	---
کولیت + سولفاسالازین	2.40 ± 0.15^c	0/007	2.8 ± 0.07^c	0/004
کولیت + سیلی مارین (50 mg/kg)	6.07 ± 0.05^b	0/997	6.42 ± 0.02^b	0/994
کولیت + سیلی مارین (100 mg/kg)	3.26 ± 0.05^c	0/04	4.42 ± 0.01^b	0/147

گروه هایی که با حروف متفاوت نشان داده شده اند دارای اختلاف معنی دار در $P < 0.05$ می باشند.

مشابه آن چه در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت موجب بهبود التهاب و آسیب های بافتی کولون می گردد. در این دو مطالعه از مدل کولیت اولسراتیو القا شده توسط تری نیترو بنزن سولفونیک اسید برای ایجاد کولیت استفاده گردیده است که یک مدل التهابی مزمن کولون می باشد (۱۲). ایجاد کولیت در اثر تزریق اسید استیک که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت با ایجاد کولیت از طریق تزریق تری نیترو بنزن سولفونیک اسید از لحاظ ساز و کار ایجاد کولیت متفاوت است. در حالی که کولیت ناشی از تزریق اسید استیک ناشی از افزایش نفوذ پذیری رگ ها، ارتشاح نوتروفیل ها و افزایش واسطه های التهاب است. افزایش حساسیت تاخیری عامل ایجاد کولیت در مدل القا شده توسط تری نیترو بنزن سولفونیک اسید می باشد (۱۲). هر یک از این مدل ها از جهاتی شبیه کولیت اولسراتیو در انسان هستند. با این تفاوت که مدل القا شده توسط اسید استیک بیشتر مرحله حاد بیماری را تقلید می کند ولی مدل القا شده توسط تری نیترو بنزن سولفونیک اسید یک مدل مزمن القا بیماری است. موثر بودن سیلی مارین در کاهش التهاب و کاهش آسیب های کولون در دو مدل مختلف که هر یک جنبه هایی از کولیت انسانی را نشان می دهند این احتمال را مطرح می سازد که اثر سیلی مارین اثری کلی و عام است. لذا به نظر می رسد مصرف این ماده بتواند در درمان کولیت اولسراتیو انسان موثر باشد که تایید آن نیاز به کار آزمایشی های بالینی بر روی بیماران دارد.

موجب پاسخ های حاد و شدید التهابی می گردد که با تغییرات ماکروسکوپی و آسیب های میکروسکوپی دیواره کولون، زخم، ادم ساب موکوزا و کاهش تعداد سلول های گابت مشخص می گردد. بیماری های التهابی روده در بسیاری از موارد به طور موثری با داروهای ضد التهاب درمان می گردند. اثرات ضد التهابی سولفاسالازین و متابولیت آن، ۵-آمینو سالیسیلات کاملاً شناخته شده است (۱۶). در این مطالعه از سولفاسالازین به عنوان کنترل مثبت استفاده گردید. تجویز سولفاسالازین قبل از ایجاد کولیت موجب کاهش شدت التهاب، آسیب های ماکروسکوپی و میکروسکوپی کولون گردید. تجویز سیلی مارین قبل از ایجاد کولیت مشابه سولفاسالازین موجب کاهش آسیب های التهابی و آسیب های بافتی گردید. به طوری که اپی تلیوم طبیعی در مقاطع میکروسکوپی موش های درمان شده با سیلی مارین مشاهده گردید. دو برابر کردن دوز سیلی مارین اثر محافظتی بیشتری در برابر التهاب و آسیب های بافتی ایجاد کرد. یکی از ویژگی های مهم و پاتولوژیک التهاب کولون ادم بافتی است. نسبت وزن به کولون یک معیار ادم کولون است (۱۹). نتایج این مشاهده نشان داد که سولفاسالازین موجب کاهش ادم بافتی می گردد. در صورتی که سیلی مارین اثری بر ادم بافتی نداشت. نتایج این مطالعه در توافق با مطالعات دیگران می باشد. Cruz و همکاران در سال ۲۰۰۱ (۲۲) و اخیراً اسماعیلی و همکاران (۲۳) نشان دادند که مصرف خوراکی سیلی مارین در غلظت های

پروستاگلاندین ها در بافت های ملتهب دارد (۳۰). ترکیبات دارای خاصیت آنتی اکسیدانی در درمان کولیت اولسراتیو موثرند (۷). احتمالاً بخشی از اثرات مفید سیلی مارین مرتبط با خاصیت ضد اکسیدانی بسیار قوی آن باشد. خاصیت آنتی اکسیدانی و حفاظتی سیلی مارین در حیوانات آزمایشگاهی که توسط داروها یا سموم مختلف دچار ضایعات حاد یا مزمن شده اند به اثبات رسیده است (۱۱،۱۰). ترکیبات آنتی اکسیدانی می توانند با خنثی نمودن رادیکال های آزاد جلوی تخریب سلولی ناشی از اثر رادیکال های آزاد را بگیرند (۷).

در مجموع این مطالعه نشان داد که تجویز خوراکی سیلی مارین پیش از ایجاد کولیت در کاهش التهاب و آسیب های بافتی روده در مدل تجربی کولیت القا شده توسط اسید استیک موثر است. با توجه به این که این بیماری دارای دوره های عود مکرر است مصرف سیلی مارین می تواند در جلوگیری از عود مجدد بیماری مؤثر باشد. فهم ساز کار دقیق اثرات ضد التهابی سیلی مارین نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

سپاسگزاری

از کارشناسان گروه علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و واحد تحقیقات دانشگاه آزاد جهرم به خاطر همکاری صمیمانه در انجام طرح تشکر می گردد.

References

1. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 1996; 39(5): 690-697.
2. Hanauer SB. inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(Suppl 1): 3-9.
3. Stallmach A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(2): 167-182.
4. Rogler G. Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(2): 157-165.

توانایی سیلی مارین در ایجاد اثرات ضد التهابی در طرحی مشابه با سولفاسالازین نشان می دهد که در اثرات ضد التهابی سیلی مارین نیز ساز و کارهای مشابهی دخالت دارد. سولفاسالازین تکثیر سلول های T، عملکرد نوتروفیل ها و ماکروفاژها (۲۴)، ترشح پروستاگلاندین ها و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α) و فاکتور رونویسی NF κ B را مهار می کند (۲۵). بخش از اثرات سیلی مارین احتمالاً مربوط اثرات ضد التهابی می باشد. سیلی مارین فاکتور رونویسی NF- κ B را مهار می کند و فعالیت القا شده عامل نکروز توموری آلفا (TNF- α) به وسیله NF- κ B را با یک روش وابسته به دوز متوقف می سازد (۲۶). عامل نکروز توموری آلفا از واسطه های پیش التهابی است که نقش مهمی در ایجاد بیماری های التهابی روده از جمله کولیت اولسراتیو ایفا می کند (۲۷). افزایش سطح سرمی TNF- α در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو تاییدی بر این ارتباط است (۲۸). پروستاگلاندین ها از دیگر فاکتور هایی هستند که در ایجاد کولیت اولسراتیو مؤثر هستند. پروستاگلاندین E2 یک فاکتور کموتاکتیک است که موجب تجمع نوتروفیل ها در مخاط و در نتیجه تولید گونه های فعال اکسیژن و آسیب اکسیداتیو بافت می گردد (۲۹). سیلی مارین تشکیل پروستاگلاندین ها را مهار می کنند. این مهار تولید به طور مشخص به مهار آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ مرتبط می باشد. سیکلواکسیژناز نوع ۲ نقش مهمی در تولید

5. Hendrickson B, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(1): 79-94.
6. Yoshikawa T, Takahashi S, Kondo M. Possible role of free radicals in the chronic inflammation of the gut. *EXS* 1992; 62(1): 353-358.
7. Pravda J. Radical induction theory of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11(16): 2371-2384.
8. Gazák R, Walterová D, Kren V. Silybin and silymarin-new and emerging applications in medicine. *Curr Med Chem* 2007; 14(3): 315-338.
9. Rainone F. Milk thistle. *Am Fam Physician* 2005; 72(7): 1285-1288.
10. Osochowski MF, Johnson VJ, He Q, Sharma RP. Alterations in regional brain neurotransmitters by silymarin, a natural antioxidant flavonoid mixture, in BALB/c mice. *Pharm Biol* 2004; 42(4-5): 384-389.
11. Feher A, Lang I, Nekam K. Involvement and mechanism of lipid peroxidation in biological system. *Biochem Sci* 1990; 15(1): 129-135.
12. Jurjus AR, Khoury NN, Reimund JM. Animal models of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Toxicol Methods* 2004; 50(2): 81-92.
13. Mahgoub A, El-Medany A, Mustafa A, Arafah M, Moursi M. Azithromycin and erythromycin ameliorate the extent of colonic damage induced by acetic acid in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 205(1): 43-52.
14. Takhshid MA, Ai J, Tavasoli AR, Ebrahimi L, Momenzadeh D. Protective effects of diets enriched with fish oil and grape seed extract on acetic acid induced colitis in Rat. *J Gorgan Uni Med Sci* 2010; 12(1): 1-8 (Persian).
15. Takhshid MA, Ai J, Alavi SJ, Tavasoli AR. Effects of diets enriched with fish oil, vitamin A and vitamin E on experimental ulcerative colitis in rats. *Feyz* 2007; 11(3): 8-14 (Persian).
16. Garjani A, Davaran S, Rashidi MR, Maleki N. Protective effects of some azoderivatives of 5-aminosalicylic acid and their pegylated prodrugs on acetic acid induced colitis. *DARU* 2004; 12(1): 24-30.
17. Millar AD, Rampton DS, Chander CL, Claxson AWD, Blades S, Coumbe A, et al. Evaluating the antioxidant potential of new treatments for inflammatory bowel disease using a rat model of colitis. *Gut* 1996; 39(3): 407-415.
18. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Wallact JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989; 96(3): 795-803.
19. Cameron J, Grant Gall D, Wallace JL. Disruption of colonic electrolyte transport in experimental colitis. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 1): G622-G630.
20. Dieleman LA, Palmen MJ, Akol H, Bolemena E, Pena AS, Meuwissen SGM. Chronic experimental colitis induced by dextran sulphate sodium (DSS) is characterized by Th1 and Th2 cytokines. *Clin Exp Immunol* 1998; 114(3): 385-391.
21. Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 109(4): 1344-1367.
22. Cruz T, Gulvez J, Crespo E, Ocete MA, Zarzuelo A. Effects of silymarin on the acute stage of the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis. *Planta Med* 2001; 67(1): 94-96.

23. Esmaily H, Hosseini-Tabatabaei R, Reza Rahimian R, Reza Khorasani R, Baeri M, Barazesh-Morgani A. On the benefits of silymarin in murine colitis by improving balance of destructive cytokines and reduction of toxic stress in the bowel cells. *Cent Eur J Biol* 2009; 4(2): 204-213.
24. MacDermott RP. Progress in understanding the mechanism of action of 5-amino salicylic acid. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12): 3343-3345.
25. Collier HO, Francies AA, McDonald-Gibson WJ. Inhibition of prostaglandin biosynthesis by sulfasalazine and its metabolites. *Prostaglandins* 1976; 11(2): 217-224.
26. Manna SK, Mukhopadhyay A, Van NT, Aggarwal BB. Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa B, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis. *J Immunol* 1999; 163(12): 6800-6809.
27. Wang J, Fu YX. Tumor necrosis factor family members and inflammatory bowel disease. *Immunol Rev* 2005; 204(1): 144-155.
28. Sands BE, Kaplan GG. The Role of TNF α in Ulcerative Colitis. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(8): 930-941.
29. Fiebrich F, Koch H. Silymarin, an inhibitor of prostaglandin synthetase. *Experientia* 1979; 35(12): 1550-1552.
30. Zhao J, Sharma Y, Agarwal R. Significant inhibition by the flavonoid antioxidant silymarin against 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-caused modulation of antioxidant and inflammatory enzymes, and cyclooxygenase 2 and interleukin-1alpha expression in SENCAR mouse epidermis: implications in the prevention of stage I tumor promotion. *Mol Carcinog* 1999; 26(4): 321-333.

Archive of SID