

اثر عصاره آبی گیاه کلپوره (*Teucrium polium* L.) بر حرکات معده رت در شرایط پایه و تحریک عصب واگ

*سعید نیازمند^۱، موسی الرضا حاج زاده^۲، زکریه کشاورزی پور تفتی^۳

چکیده

هدف

هدف این تحقیق بررسی اثر دوزهای مختلف عصاره آبی کلپوره بر حرکات معده رت در شرایط پایه و تحریک عصب واگ است.

مواد و روش کار

این مطالعه به صورت تجربی بر دو گروه رت از نژاد ویستار به تعداد ۱۲ سر (گروه کنترل و تجربی) و با وزن (۲۵۰ - ۲۰۰ g) صورت گرفت. حیوانات پس از بیهوشی با تیوپنتال سدیم (۵۰ mg/kg, ip)، تراکتوستومی، لاپاراتومی و گاستروئودنوستومی شدند. عصاره آبی کلپوره به روش خیسانده، تهیه و دوزهای ۲۰، ۴۰ و ۸۰ mg/kg (در حجم ۱ ml) آن مورد استفاده قرار گرفت. در گروه کنترل به جای عصاره آبی کلپوره از نرمال سالین در حجم مشابه استفاده شد. برای سنجش حرکات معده از ترانسدیوسر فشار استفاده شده و اثر هر دوز عصاره آبی کلپوره، از جهت فرکانس انقباضات و فشار داخل معده در شرایط پایه و تحریک عصب واگ مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به صورت Mean±SD بیان و از آزمونهای چند متغیره و T-test استفاده شده و $p < 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

نتایج

عصاره آبی کلپوره در گروه تجربی منجر به کاهش فرکانس انقباضات به طور معنی داری ($p < 0/05$)، در مقایسه با گروه کنترل در هر دو وضعیت آزمایشی شد، ولی فشار داخل معده تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشت. اثرات عصاره آبی کلپوره بر فرکانس انقباضات تنها در حالت پایه به صورت زمان- پاسخ بود ولی اثر آن بر فشار داخل معده در شرایط پایه در حضور دوز ۲۰ mg/kg و در حالت تحریک عصب واگ در حضور دوز ۴۰ mg/kg به صورت زمان- پاسخ بود. فشار داخل معده تنها در شرایط تحریک عصب واگ به صورت وابسته به دوز کاهش می یافت، ولی فرکانس انقباضات در هر دو حالت، مستقل از دوز بود.

نتیجه گیری

یافته های تحقیق حاضر نشان می دهد که عصاره آبی کلپوره در هر دو حالت پایه و تحریک عصب واگ، فرکانس انقباضات را به طور معنی داری کاهش داده، ولی بر فشار داخل معده اثری ندارد.

کلمات کلیدی: گیاه کلپوره، واگوتومی، عصب واگ، حرکات معده.

۱- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
* نویسنده مسئول: تلفن: ۰۹۱۵۳۱۷۲۸۹۶، saeed_niazmand@yahoo.com

۲- دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۳- کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه

امروزه اختلالات گوارشی در جوامع انسانی شیوع بسیار بالایی دارد و اغلب این بیماری ها به صورت زخم معده و اثنی عشر، ورم معده و سوء هضم است (۱).

در چند سال اخیر گرایش به مصرف داروهای گیاهی و استفاده از این داروها در درمان و پیشگیری از بیماری ها در سطح جهان و به خصوص ایران به طور چشم گیری افزایش یافته است. یکی از گیاهانی که کم و بیش در طب سنتی برای بهبود وضعیت گوارشی افراد توصیه شده، گیاه کلپوره است.

کلپوره یا مریم نخودی (*Teucrium polium*) از تیره نعناع، (Labiatae) گیاهی است علفی، پایا به ارتفاع ۳۰-۱۰ cm، دارای ظاهر سفید پنبه ای که معمولاً در نواحی سنگلاخی و ماسه زارهای نواحی مختلف اروپا، منطقه مدیترانه، شمال آفریقا و جنوب غرب آسیا از جمله ایران در نواحی مختلف شمال، غرب، جنوب و مرکز ایران و کوهستانهای نیمه خشک پراکندگی دارد (۲). مصرف دارویی آن در روزگار بقراط و جالینوس معمول بوده است و بخش دارویی آن که سر شاخه های گلدار آن می باشد، اثر مقوی و ضد تشنج داشته و مصرف آن را برای رفع بیماریهای دستگاه تناسلی- ادراری و تاخیر یا عدم قاعدگی مفید می دانند (۲). از این گیاه در طب سنتی جهت اثرات ضد دیابتی، ضد التهابی، ضد اولسری و آنتی اسپاسمودیک استفاده می شود. تحقیقات علمی نشان داده اند که این گیاه دارای اثرات ضد دیابت (۳)، پایین آورنده کلسترول و تری گلیسرید سرم (۴)، ضد اشتها (۵)، ضد التهاب (۳)، آنتی اکسیدان (۶)، ضد تب و ضد میکروب (۷) و ضد درد (۸) می باشد.

در بررسیهای انجام شده بر گیاه کلپوره مشخص شده است که این گیاه حاوی مقادیری تانن، تریپنئید، ساپونین، استرول، فلاونوئید و لوکوآنتوسیانین است و همچنین واجد اثرات ضد میکروبی بوده ولی اثر ضد قارچی بارزی ندارد (۹). اثرات ضد انقباضی این گیاه بر رحم موش صحرائی باکره نیز بررسی

شده است (۱۰). در مورد اثر این گیاه بر حرکات معده در شرایط *in vivo* گزارشی در دست نیست و هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر عصاره آبی کلپوره بر حرکات معده در شرایط پایه و تحریک عصب واگ است.

مواد و روش کار

تهیه عصاره گیاهی: ۳۰۰ گرم از سر شاخه های گلدار گیاه کلپوره جمع آوری شده از منطقه فردوس در خراسان جنوبی که توسط هرباریوم دانشگاه فردوسی مشهد شناسایی گردیده بود؛ با مقدار مشخصی آب مخلوط کرده و پس از ۲۴ ساعت محلول به دست آمده از کاغذ صافی عبور داده شد. جهت تهیه عصاره خشک، محلول بدست آمده به مدت ۳۶ ساعت در بن ماری قرار گرفت. وزن عصاره خشک بعد از تبخیر آب حدود ۲۷ گرم بود. سپس از عصاره به دست آمده دوزهای ۸۰، ۴۰ و ۲۰ mg/kg تهیه شد.

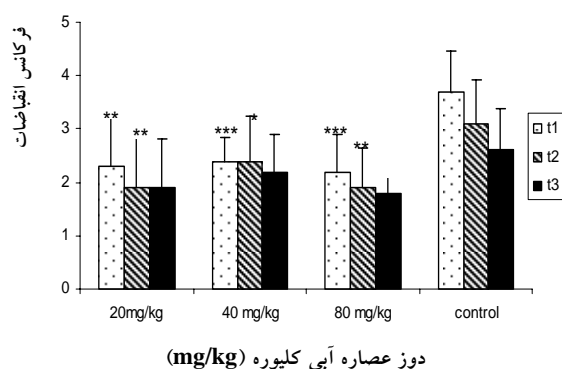
حیوانات: در این مطالعه از ۲۴ سر رت ماده نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم در دو گروه تجربی و کنترل استفاده شد. در سراسر دوره آزمایش رتها تحت شرایط استاندارد و درجه حرارت مطلوب حدود $25 \pm 2^\circ C$ و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته به صورت جمعی در اتاق حیوانات دانشکده پزشکی مشهد نگهداری می شدند.

بیهوشی: در این مطالعه از تیوپنتال سدیم جهت بیهوشی رتها به صورت ۵۰ mg/kg ip استفاده شد.

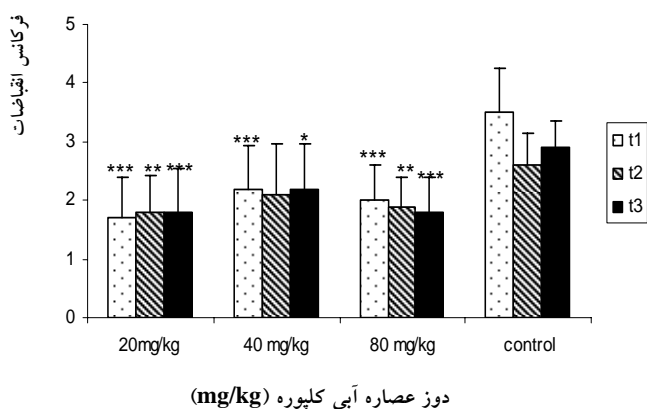
روش انجام آزمایش: حیوانات به طور تصادفی به دو گروه ۱۲ تایی کنترل و تجربی تقسیم شدند. ۲۴ ساعت قبل از آزمایش حیوان از خوردن غذا محروم می شد ولی دسترسی آزاد به آب وجود داشت. جهت حذف اثر ریتم های شبانه روزی، هر روز آزمایش راس ساعت ۸ صبح شروع می شد. پس از بیهوش نمودن حیوان جهت جلوگیری از ورود ترشحات دهان به درون نای، حیوان تراکتوستومی می گردید. سپس حیوان لاپاراتومی شده و با ایجاد سوراخی در دئودنوم، کانولی وارد دئودنوم شده

نتایج

طبق نمودار ۱ و نمودار ۲، دوزهای مختلف عصاره آبی کلپوره، به طور معنی داری فرکانس انقباضات را تقریباً در هر سه مرحله زمانی، پنج دقیقه اول، میانی و آخر در حالت پایه و تحریک عصب واگ کاهش داد.



نمودار ۱: مقایسه میانگین فرکانس انقباضات (تعداد در دقیقه) در دو گروه کنترل و تجربی به تفکیک دوزهای استفاده شده عصاره آبی کلپوره در پنج دقیقه اول، وسط و آخر در حالت پایه. * نشان دهنده $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل است. ** نشان دهنده $p < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل است. *** نشان دهنده $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل است (در هر گروه $n=12$).



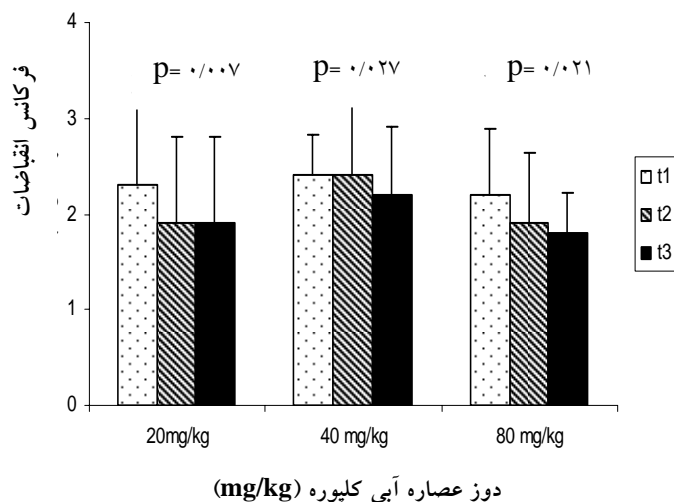
نمودار ۲: مقایسه میانگین فرکانس انقباضات (تعداد در دقیقه) در دو گروه کنترل و تجربی به تفکیک دوزهای استفاده شده عصاره آبی کلپوره در پنج دقیقه اول، وسط و آخر در حالت تحریک عصب واگ. * نشان دهنده $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل است. ** نشان دهنده $p < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل است. *** نشان دهنده $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل است (در هر گروه $n=12$).

و تا معده پیش رانده می شد. جهت اندازه گیری حرکات معده، یک بالون مخصوص که به یک ترانسدیوسرفشار به وسیله یک لوله سلیکون به طول ۱۰cm متصل بود از طریق دئودنوم وارد معده می شد، و در محل اسفنکتر پیلور با گره محکم می گردید. سپس نرمال سالین به مقدار ۰/۵ ml به ازای هر ۱۰۰ g وزن بدن، وارد بالون درون معده می گردید. این حجم مقداری است که سبب رفلکس اتساعی معده نمی شود. با تزریق ۱/۵ ml به ازای هر ۱۰۰ g وزن بدن رفلکس اتساعی ایجاد می گردد. جهت تجویز دوزهای مختلف عصاره و یا نرمال سالین به معده از کانولی که از طریق مری وارد گردیده بود، استفاده شد. فشار داخل معده به مدت ۱۵ min جهت ثبت پایه گرفته می شد و سپس در همان وضعیت پایه، دوزهای مختلف گیاه کلپوره و یا نرمال سالین وارد معده شد.

برای هر دوز گیاه حدود ۳۰ دقیقه فشار ثبت شد. بعد از ثبت پایه فشار واگوتومی دو طرفه انجام داده و سپس عصب واگ توسط استیمولاتور تحریک شده (۰/۵، with ۴ HZ، ۱۵ V، ۳۰ min، ms) و فعالیت حرکتی معده در این وضعیت به مدت ۳۰ دقیقه ثبت می شد. سپس دوزهای مختلف گیاه کلپوره را از طریق کانول مری وارد معده کرده و برای هر دوز حدود ۳۰ دقیقه ثبت گرفته می شد. در گروه کنترل از نرمال سالین با حجم مشابه به جای عصاره آبی کلپوره مورد استفاده شد.

نحوه تحلیل داده های مربوط به حرکات معده

در این تجربه به مدت ۳۰ دقیقه اثر هر دوز ثبت شده و نتایج از جهت دو پارامتر فرکانس انقباضات و فشار داخل معده مورد بررسی قرار گرفت و یافته ها با روشهای آماری تجزیه و تحلیل شد. برای بررسی این امر که آیا اثر عصاره وابسته به زمان است نتایج مربوط به فرکانس انقباضات و فشار داخل معده در سه دوره زمانی (۵ دقیقه اول، ۵ دقیقه میانی، ۵ دقیقه آخر) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج ارائه شده در نمودارها و اشکال به صورت $Mean \pm SD$ است و جهت مقایسه نتایج بین گروهها از آزمونهای paired t-test و آنالیز چند متغیره استفاده شد و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شده است.



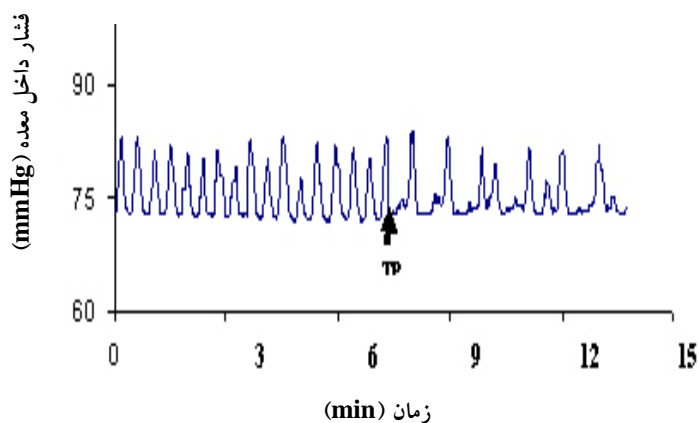
نمودار ۴: مقایسه میانگین فرکانس انقباضات (تعداد در دقیقه) در پنج دقیقه اول، وسط و آخر حالت پایه به تفکیک دوز استفاده شده عصاره آبی کلپوره در گروه تجربی (n=۱۲) بر اساس آزمون چند متغیره مشخص گردید که اثر هر دوز بر فرکانس انقباضات در حالت پایه به صورت وابسته به زمان است t_۱: پنج دقیقه اول t_۲: پنج دقیقه میانی t_۳: پنج دقیقه آخر.

بحث

نمودار ۱ نشان می دهد، عصاره آبی کلپوره منجر به کاهش معنی دار در فرکانس انقباضات در هر دوز نسبت به شرایط کنترل شده است. بر اساس همین نمودار مشخص می شود اثر عمده کلپوره بر کاهش فرکانس انقباضات معده در فاصله زمانی ۱۵ تا ۲۰ دقیقه ابتدایی است.

همچنین بر اساس نمودار ۲ عصاره آبی کلپوره منجر به کاهش فرکانس انقباضات در حالت تحریک عصب واگ در هر یک از دوزها شده است. به طور کلی می توان بیان کرد که عصاره آبی کلپوره در دوزهای به کار رفته منجر به کاهش معنی دار در فرکانس انقباضات نسبت به گروه کنترل شده است. و از طرف دیگر نتایج مربوط به فرکانس انقباضات نشان می دهد که اثر عصاره آبی کلپوره بر فرکانس انقباضات معده در شرایط پایه به صورت زمان-پاسخ (Time-response) است. با توجه به این که کلپوره بر فرکانس انقباضات تاثیر گذاشته ولی بر فشار داخل معده بدون تاثیر است، بنابراین

کاهش فرکانس انقباضات در هر دو حالت پایه و تحریک عصب واگ به وسیله عصاره آبی کلپوره در نمودار ۳ به طور شماتیک مشاهده می شود.



نمودار ۳: اثر عصاره آبی کلپوره بر فرکانس انقباضات، TP: تجویز عصاره آبی کلپوره در هر دو حالت پایه و تحریک عصب واگ به طور معنی داری منجر به کاهش فرکانس انقباضات شد.

نتایج نشان داد که دوزهای مورد استفاده عصاره آبی کلپوره اثر معناداری در کاهش فشار داخل معده در هر سه مرحله زمانی یعنی پنج دقیقه اول، پنج دقیقه میانی و آخر در حالت پایه و تحریک عصب واگ ندارد.

طبق نمودار ۴ دوزهای مختلف عصاره آبی کلپوره به طور کلی در سه موقعیت زمانی (پنج دقیقه اول، وسط و آخر) در حالت پایه کاهش معنی داری را در فرکانس انقباضات به وجود می آورد. ولی اثر دوزهای مختلف عصاره آبی کلپوره بر فرکانس انقباضات به طور کلی در سه موقعیت زمانی (پنج دقیقه اول، وسط و آخر) در حالت تحریک عصب واگ، وابسته به زمان نبود.

همچنین نتایج نشان داد که فشار داخل معده در حالت پایه در حضور دوز ۲۰ mg/kg عصاره آبی کلپوره و در شرایط تحریک عصب واگ در حضور دوز ۴۰ mg/kg به صورت وابسته به زمان است.

کلپوره بر فرکانس انقباضات مورد مطالعه قرار نگرفته است. در مطالعه حاضر، این بررسی صورت گرفته شد و نتایج نشان می دهد، عصاره آبی کلپوره، فرکانس انقباضات معده را به طور معنی داری کاهش داده است. به علاوه بر اساس این نتایج عصاره آبی کلپوره بر قدرت انقباضی عضله صاف معده اثری ندارد که از این جهت تفاوتی را با تاثیر عصاره کلپوره بر عضله صاف روده و رحم نشان می دهد. این تفاوت در اثر می تواند به دلایل ذیل باشد:

تفاوتهای عملکردی عضله صاف معده با روده و یا رحم، و یا تفاوت در set up آزمایش که یکی در شرایط *in vitro* و دیگری در شرایط *in vivo* انجام شده است و یا مربوط به تفاوت در نوع عصاره به کار رفته در این آزمایشات است.

نتایج این پژوهش نشان می دهد، عصاره آبی کلپوره بر فشار داخل معده معده اثر معنی داری نداشته است، در حالی که فرکانس انقباضات را کاهش داده است. به نظر می رسد اثر عصاره کلپوره بر معده، با نتایج بدست آمده در ایلئوم و رحم متفاوت است. در مطالعاتی که بر رحم و ایلئوم رت در شرایط *in vitro* صورت گرفت، مشخص شد عصاره آبی کلپوره سبب کاهش انقباضات به صورت وابسته به غلظت شده است؛ در حالی که در معده اثر عصاره کلپوره به کاهش فرکانس انقباضات محدود می شود. نتیجه مهم دیگر این تحقیق آن است که اثر عصاره کلپوره بر فرکانس انقباضات در شرایط پایه به صورت زمان- پاسخ است و بیشتر این اثر را می توان در محدوده زمانی ۲۰-۱۵ دقیقه اول قرارگیری در معرض عصاره کلپوره مشاهده نمود.

می توان گفت که احتمالاً بر تحریک پذیری سیستم انتریک یا سیستم اتونوم معده تاثیر داشته و منجر به تغییر در فرکانس شده است. در مطالعه ای که اثرات حاد و مزمن تزریق عصاره کلپوره بر سرعت هدایت آوران در عصب صافن رت و نیز اثر این گیاه بر التهاب پوستی ایجاد شده توسط کاراگین بررسی شد، مشاهده گردید که تجویز مستقیم عصاره ۲٪ به تنه عصب سبب مهار کامل پتانسیل عمل مرکب در تمام انواع فیبرهای آوران اولیه شده و ۱۴ تا ۲۰ روز پس از تجویز یک غلظت پری نورال عصاره ۲٪، پتانسیل عمل مرکب را در فیبرهای آوران اولیه کاهش داد. نتایج مذکور نشان دهنده اثر غیراختصاصی نورو توکسیک عصاره است (۱۲). با توجه به نتایج پژوهش حاضر، این احتمال وجود دارد که کلپوره از طریق اثر بر نورونهای موجود در سیستم انتریک یا اتونوم سبب کاهش فرکانس انقباضات شده است. از طرف دیگر اثرات آنتی اسپاسمودیک کلپوره بر حرکات روده (۱۳) و اثر ضد انقباضی گیاه کلپوره بر رحم موش صحرائی با کره (۱۰) در *in vitro* نشان داده شده است. عصاره آبی کلپوره انقباض ناشی از کلروپتاسیم (۶۰ میلی مول) و اکسی توسین (۱۰ $\mu\text{g/ml}$) و کلروباریم (۴ میلی مول) را در عضله صاف رحم رت به صورت وابسته به غلظت کاهش داد (۱۰). بررسی دیگری نیز در مورد اثرات آنتی اسپاسمودیک عصاره روغنی کلپوره بر ایلئوم رت در شرایط *in vitro* به عمل آمده است. در این مطالعه عصاره روغنی کلپوره انقباض ناشی از استیل کولین و KCl را مهار کرد (۱۴).

در مطالعات انجام شده بر عضله صاف رحم و ایلئوم، اثر

References

1. Nabavizadeh F, Zahedi S. Effect of thyroid hormones on distention-induced gastric acid and pepsin secretions in rats. *Ann Saudi* 2003; 22: 5-6.
2. زرگری، علی. گیاهان دارویی، جلد چهارم، انتشارات دانشگاه تهران، تهران ۱۳۷۲، ۱۳۰-۱۳۱.
3. Gharaibeh MN, Elyan HH, Salhab A. Hypoglycemic effects of *Teucrium polium*, *J Ethnopharmacol* 1988; 24: 93-99.
4. Rasekh HR, Khoshnood-Mansourkhani MJ, Kamalinejad M, Hypolipidemic effects of *Teucrium polium* in rats. *Fitoterapia* 2001; 72: 937-939.

5. Tariq M, Ageel AM, Al-Yahya MA. Anti-inflammatory activity of *Teucrium polium*. *Int J Tissue React* 1989; 11(4):185-188.
6. Couladis M, Tzakou O, Verykokidou E, Harvala C. Screening of some Greek aromatic plants for antioxidant activity. *Phytother Res* 2003; 17: 194-195.
7. Autore G, Capasoo F, De Fuso R, Fasulo M P, Lembo M, Mascolo N, Menghi A. Antipyretic and antibacterial actions of *Teucrium polium*. *Pharmacol Res Commun* 1984; 16: 21-29.
8. Abdollahi M, Karimpour H, Moncef-Esfehani HR. Antinociceptive effects of *Teucrium polium* L total extract and essential oil in mouse writhing test. *Pharmacol Res* 2003; 48: 31-35.
9. مصدق، محمود و همکاران، بررسی فیتوشیمیایی دو گیاه کاسنی و کلپوره و سنجش اثرات ضد میکروبی و ضدقارچی آنها. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان*، شماره ۲۵، ۱۳۸۱.
۱۰. غریب ناصری، محمد کاظم. امید بیروگانی، فاطمه. وکیل زاده، گلاره. اثر ضدانقباضی گیاه کلپوره بر رحم موش صحرایی باکره. *مجله علوم پایه پزشکی ایران*، جلد ۸، شماره ۱، ۱۳۸۴.
11. Twaij HA, Al-badr AA, Abule Khail A. Anti-ulcer activity of *teucrium polium*. *Int J Crude Drug Res* 1987; 25; 125-128.
12. Shakhanbeh J, Atrouse O. *Teucrium polium* inhibits nerve conduction and carrageenan induced inflammation in the rat skin. *Turk J Med Sci* 2001; 31:15-21.
13. Suleiman MS, Abdul-Ghani AS, Al-Khalil S, Amin R. Effect of *Teucrium polium* boiled leaf extract on intestinal motility and blood pressure. *J Ethnopharmacol* 1988; 22, 111-116.
14. Sadraei H, Hajhashemi V, Ghannadi A, Mohseni M. Antispasmodic effect of aerial part of *Teucrium polium* L. essential oil on rat isolated ileum in vitro. *Med J of the Islamic Republic of Iran* 2001.