

## مقاله پژوهشی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

سال اول، جلد ۱، شماره دوم، ۱۳۸۱

# آثارمهارى کورکومین، لاوسون و زنجبیل بر روی خیز پنجه ناشی از کانولین در موش صحرايي

محمد خاکساری<sup>۱</sup>، سپیده نیکخو<sup>۲</sup>، افخم امیری<sup>۲</sup>

### خلاصه

سابقه و هدف: کورکومین پیگمان زرد، زردچوبه است و از آن استخراج می شود. لاوسون یک محصول طبیعی است که از گیاه حنا به دست می آید. زنجبیل از ریزوم های خشک شده گیاهی از تیره زنجبیل به دست می آید. در پژوهش حاضر آثار ضدالتهابی این سه ماده شیمیایی بر روی خیز التهابی ناشی از کانولین بررسی و با اثر ضدالتهابی ایبوپروفن مقایسه شد.

مواد و روش ها: این مطالعه تجربی روی موش های صحرايي بالغ نر انجام شد. التهاب حاد به وسیله تزریق ۰/۱ ml از سوسپانسیون کانولین ۴ درصد به داخل کف پنجه ایجاد شد. کورکومین با غلظت های ۵ و ۱۰، لاوسون با غلظت های ۲۰ و ۴۰ میکرومول، زنجبیل با دوزهای ۵ و ۲۰ و ایبوپروفن با دوز ۱۲ میلی گرم در کیلوگرم به صورت زیرپوستی فوراً بعد از تزریق کانولین مصرف شدند. میزان خیز التهابی با اندازه گیری تغییرات حجم پنجه به روش پلتیسومتری و محتوای رنگ آبی ایوانز (Evans blue) خارج عروقی در پنجه ملتهب و مقایسه آن با پنجه کنترل در چهار ساعت بعد از تزریق کانولین تعیین شد.

یافته ها: نتایج نشان داد که تزریق کانولین با غلظت ۴ درصد، حجم پنجه را به میزان ۰/۰۶±۰/۳۶ افزایش می دهد که این افزایش حجم توسط کورکومین با غلظت های ۵ و ۱۰ میکرومول به میزان ۶۹/۴ درصد به طور معنی داری مهار شد ( $P<0/001$ ). هم چنین غلظت های ۲۰ و ۴۰ میکرومول لاوسون نیز این افزایش حجم پنجه را به ترتیب به میزان ۷۲ و ۶۶ درصد به طور معنی داری مهار نمودند ( $P<0/001$ ). دوزهای ۵ و ۲۰ میلی گرم در کیلوگرم زنجبیل به ترتیب این افزایش حجم را به میزان ۳۸/۸ و ۴۴/۸ درصد کاهش دادند ( $P<0/001$ ). اثر ضد التهابی ایبوپروفن بر روی این خیز التهابی مشابه با آثار کورکومین و لاوسون بوده، اما بیشتر از اثر زنجبیل است ( $P<0/05$ ). علاوه بر این تزریق کانولین ۴ درصد محتوای رنگ آبی ایوانز خارج عروقی را به میزان ۳۷ درصد افزایش داد که فقط به وسیله دوزهای اندک و زیاد زنجبیل به ترتیب به میزان ۳۰/۷ و ۳۳/۳ درصد کاهش یافت.

نتیجه گیری: این نتایج پیشنهاد می کنند که کورکومین، لاوسون و زنجبیل خیز التهابی ناشی از تزریق کانولین را مهار می کنند. که اثر مهار کورکومین و لاوسون قابل مقایسه با اثر ایبوپروفن است. هم چنین زنجبیل نشأت پروتئین از عروق را نیز کاهش داد.

واژه های کلیدی: کورکومین، لاوسون، زنجبیل، خیز پنجه، التهاب حاد

۱- دانشیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان (نویسنده مسئول)

۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

## مقدمه

التهاب، پاسخ بافت زنده به آسیب است که ویژگی همه بیماری‌های مفصلی است [۱]. هم چنین تجمع موضعی مایع، یا خیز، یکی از ویژگی‌های بارز التهاب حاد بوده و در بیماری‌های التهابی از قبیل ورم مفاصل، آسم، کبیر و استئوآرتریتیس، ممانعت از تشکیل خیز، برای درمان این بیماری‌ها مفید است [۳۲]. میانجی‌های یاخته‌ای که مفاصل را ملتهب و خیز ایجاد می‌کنند، شامل هیستامین، سروتونین، کینین‌ها، سیتوکین‌ها، کمپلمان‌ها، ایکوزانوئیدها، ماده P، اکسید نیتریک (NO)، پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین (CGRP) هستند، که از یاخته‌های بافت میزبان رها می‌شوند و وجود آن‌ها برای پیدایش التهاب حاد ضروری است [۱۲، ۲۷].

ریزوم گرفته شده از گیاه *Curcuma Lugalina* (از تیره زنجبیل *Zingiberaceae*) به نام زردچوبه (*tumeric*) مشهور است. زردچوبه چندین قرن است که در درمان بعضی از بیماری‌ها استفاده می‌شود. کورکومین (*Curcumin*) با فرمول  $C_{21}H_{20}O_6$  جزء فعال اصلی جدا شده از زردچوبه است و ۶ درصد آن را شامل می‌شود و همین کورکومین پیگمان زرد در زردچوبه است. زردچوبه به عنوان ادویه، محافظ کاغذ و ایجاد رنگ زرد نیز بکار برده می‌شود [۲۰]. مصرف موضعی پماد کورکومین در درمان سرطان مؤثر است، به طوری که مصرف موضعی آن کاهش درد و کاهش خارش را برای بیماران سرطانی موجب می‌شود [۲۲]. اثرات محافظتی کورکومین بر علیه آسیب‌های ناشی از تشعشع گاما نیز به اثبات رسیده است [۱۰]. زردچوبه به عنوان محرک دستگاه گوارش، تسکین دهنده درد دندان، رفع کننده عطش زیاد، رفع کننده لکه‌های صورت و زیاد کننده ادرار و تسریع کننده التیام زخم شناخته شده است [۶]. هم چنین گزارش شد که کورکومین خیز التهابی پنجه ناشی از کاراگینین را در موش صحرایی کاهش می‌دهد [۱۳].

حنا، گیاهی سنتی و قدیمی است که بسیاری از مردم دنیا آن را مورد استفاده قرار می‌دهند. این گیاه در فارسی به نام حنا، در عربی به نام های *حنا*، *الهناء*، *رفون*، *القطب* و در انگلیسی به نام *Henna* مشهور است. [۸، ۱۵]. یکی از اجزای شناخته شده این گیاه که در برگ‌های آن وجود دارد، لائوسون [*Lawsonia*]، ۲-هیدروکسی ۱ و ۴ نفتوکینون است. این ماده رنگی و قابل تبلور با وزن مولکولی ۱۷۴/۱۵ است، و مشابه ترکیب شیمیایی ۲-هیدروکسی - آلفا نفتوکینون بوده [۸] و سمیت آن بسیار اندک است. لائوسون به طریق شیمیایی نیز ساخته شده، و بلورهای آن در مقابل هوا به رنگ قرمز در می‌آیند [۵]. برخی از خواص شناخته شده لائوسون عبارتند از: خاصیت آنتی‌بیوتیکی علیه بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی [۵، ۲۵]. کند کردن ضربان قلب با افزایش دامنه انقباضی آن، کاهش حرکات دودی روده و مهار اسهال، اثر ضد توموری در موش صحرایی، اثر ضد قارچ قوی به ویژه بر علیه قارچ‌های مولد کچلی [۵]. اثر ضد التهابی در موش [۱۶]. خاصیت ضد سلی آن در حیوان‌های آزمایشگاهی [۲۹]. خاصیت تب بری و کاهش دمای بدن و تسکین درد [۱۶]. حفاظت از کبد علیه سمومی مانند تتراکلرید کربن [۱۱] و جلوگیری از عملکرد آنزیم رتروویرال ترانس کریپتاز [۳۱]. مهار داسی شکل شدن گلبول‌های قرمز در محیط آزمایشگاه [۱۹]. درمان آکنه، رفع گال، درمان جذام، درمان شوره سر، تقویت کننده مو، رفع خارش، رفع سوختگی ناشی از آتش، بهبود زخم، رفع زخم‌های دهان، درمان برونشیت، جلوگیری از عرق دست و پا و رفع بوی ناپسند آن [۸]. رفع آگزما [۵]: علاوه بر این گزارش شده است که حنا دارای خاصیت ضد التهابی بر روی خیز پنجه ایجاد شده توسط کاراگینین، دکستران، هیستامین، سروتونین، برادی‌کینین می‌باشد که این اثر آن احتمالاً در ارتباط با لائوسون است [۱۶، ۱۹].

زنجبیل، از ریزوم‌های خشک شده گیاهی به نام *Zingiber officinala* از تیره زنجبیل به دست می‌آید [۷].

## مواد و روش‌ها

حیوان‌ها: این مطالعه تجربی بر روی ۱۱۰ سر موش صحرایی بالغ نر از نژاد Albino N.Mari با وزن ۱۷۰-۱۵۰ گرم انجام شد. موش‌ها در قفس‌های ۱۰ تایی در حیوان‌خانه دانشکده پزشکی رفسنجان با درجه حرارت حدود ۲۴ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و آب و غذا آزادانه در اختیار آن‌ها بود.

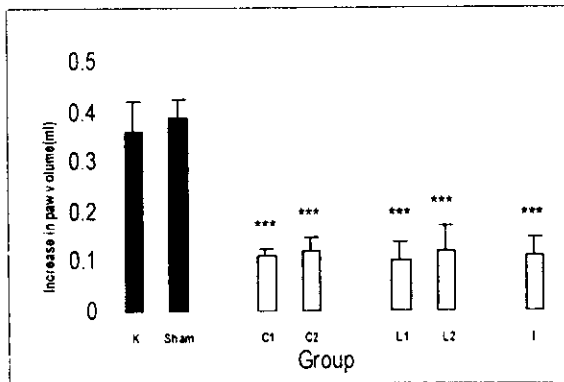
روش ایجاد و اندازه‌گیری خیز التهابی پنجه: برای ایجاد خیز التهابی، پس از القای بی‌هوشی خفیف با اتر، ۰/۱ میلی‌لیتر از سوسپانسیون کائولین ۴ درصد به داخل کف پای راست حیوان به طریق زیر پوستی تزریق شد و به پای چپ حیوان همین حجم (۰/۱ ml) سرم فیزیولوژی تزریق شد [۲]. خیز التهابی پنجه به وسیله دو روش زیر اندازه‌گیری شد. الف - روش پلتیسومتری مایع: در این روش حجم هر دو پنجه حیوان قبل از تزریق کائولین و چهار ساعت بعد از آن اندازه‌گیری و سپس محاسبه اختلاف حجم دو پنجه (ml) به صورت افزایش حجم پنجه گزارش شد. ب - روش آبی ایوانز: در این روش رنگ آبی ایوانز (sigma, Co. Uk, Evans blue) به میزان ۲۵ میلی‌گرم در کیلوگرم و نیم ساعت قبل از کشتن حیوان‌ها به داخل ورید فمورال تزریق و سپس به روش رنگ سنجی، مقدار آن در موضع التهاب که شاخص خروج پروتئین‌ها (خصوصاً آلبومین) از عروق است، اندازه‌گیری شد [۱].

مواد شیمیایی مصرفی و غلظت آنها: کورکومین (sigma, Co. Uk) با غلظت‌های ۵ و ۱۰ میکرومول، لاسون (sigma, Co. Uk) با غلظت‌های ۲۰ و ۴۰ میکرومول، زنجبیل چینی (خریداری شده از عطاری) با دوز ۵ و ۲۰ میلی‌گرم در کیلوگرم و ایبوپروفن (sigma, Co. Uk) با دوز ۱۲ میلی‌گرم در کیلوگرم به طریق زیرپوستی و بلافاصله بعد از تزریق کائولین مصرف شدند؛ علاوه بر این روغن آفتابگردان به عنوان حلال

زنجبیل دارای بوی معطر و مطبوع بوده و امروزه بیشتر به عنوان داروی مطبوع‌کننده فرآورده‌های دارویی و غذایی به کار می‌رود و به عنوان مقوی، بادشکن و ضد اسکوربوت نیز استفاده می‌شود [۷]. اخیراً گزارش شده است که زنجبیل چینی مانند داروهای غیراستروئیدی (NSAID) ضد ورم بوده و در درمان آرتрит (ورم مفاصل) و هم چنین دردهای روماتیسمی مفید و مؤثر است، اما بر خلاف داروهای NSAID اثر جانبی بر روی معده ندارد [۴]. اثر ضددردی نیز برای زنجبیل گزارش شده است [۳].

تجربه چند دهه اخیر نشان داده است که داروهای صنعتی با تمام کارآیی مورد توجه، با عوارض جانبی نامطلوب و ناگوار بسیاری همراه هستند، به همین دلیل امروزه بازگشت به استفاده از گیاهان دارویی مورد توجه بسیار قرار گرفته است. هم چنین با توجه به اینکه در حال حاضر مواد اولیه دارویی در ایران ساخته نمی‌شوند و در صنعت داروسازی به طور ریشه‌ای نیازمند به این مواد می‌باشیم، استفاده از منابع گیاهان دارویی داخلی یکی از راه‌های کاهش این نیاز است؛ از سوی دیگر در پژوهش‌های قبلی ما ثابت نمودیم که پماد گیاهی فاندرومول (ساخت داخل کشور) که در درمان زخم‌های سوختگی درجه ۳ مفید است، دارای اثرات ضدالتهابی قوی نیز می‌باشد [۱۱]. از آنجایی که دو ماده اصلی در این پماد گیاهی حنا و زردچوبه است و ماده مؤثره در حنا لاسون و در زردچوبه کورکومین است که در فوق بیان شد دارای اثر ضدالتهابی می‌باشند؛ بنابراین در پژوهش حاضر ما این فرضیه را مورد آزمون قرار دادیم که شاید اثرات ضدالتهابی این پماد مربوط به این دو ماده باشد و علاوه بر این اثر ضدالتهابی یک ماده گیاهی دیگر که از خانواده زردچوبه است، یعنی زنجبیل نیز بررسی و اثرات ضدالتهابی آن‌ها با اثر ایبوپروفن به عنوان داروی ضدالتهاب استاندارد مقایسه شد.

نمودار ۱، اثر غلظت های مختلف کورکومین و لاسون را بر روی افزایش حجم پنجه ملتهب نشان می دهد. تزریق کاتولین حجم پنجه را به میزان  $0.36 \pm 0.06$  ml افزایش داده است. که هم غلظت  $5 \mu\text{mol}$  کورکومین ( $0.11 \pm 0.013$ ) و هم غلظت  $10 \mu\text{mol}$  ( $0.12 \pm 0.03$ ) آن به طور معنی داری این افزایش حجم پنجه ناشی از کاتولین را مهار نموده است ( $P < 0.001$ ). غلظت  $20 \mu\text{mol}$  لاسون ( $0.1 \pm 0.04$ ) و غلظت  $40 \mu\text{mol}$  ( $0.12 \pm 0.05$ ) آن نیز به طور معنی داری این افزایش حجم پنجه را مهار نموده است ( $P < 0.001$ ). هم گروه های کورکومین و هم گروه های لاسون در مقایسه با گروه sham ( $0.39 \pm 0.037$ ) که روغن آفتاب گردان مصرف کرده اند، کاهش حجم پنجه را نشان می دهند ( $P < 0.001$ ). هم چنین این نمودار اختلاف معنی دار آماری بین اثر ایسوپروپرفن با کورکومین و یا لاسون نشان نمی دهد.



نمودار ۱: نمایش اثر غلظت های مختلف مواد بر روی افزایش حجم پنجه ناشی از کاتولین (K) و مقایسه اثر آنها با ایسوپروپرفن (I)، C1 و C2. به ترتیب غلظت های ۵ و ۱۰ میکرومول کورکومین، L1 و L2. به ترتیب غلظت های ۲۰ و ۴۰ میکرومول لاسون. Sham، حلال کورکومین و لاسون. ...: اختلاف معنی دار بین مواد مختلف با گروه کنترل (کاتولین) و با گروه sham با  $P < 0.001$ .

اثر دوزهای مختلف زنجبیل بر روی افزایش حجم پنجه ناشی از کاتولین در نمودار ۲ نشان داده شده است. اثر دوز  $5 \text{mg/kg}$  زنجبیل ( $0.22 \pm 0.05$ ) فقط در مقایسه با گروه کاتولین معنی دار است ( $P < 0.001$ ). در حالی که اثر دوز  $20 \text{mg/kg}$  زنجبیل ( $0.2 \pm 0.015$ ) هم در مقایسه با گروه

کورکومین و لاسون، آب مقطر به عنوان حلال زنجبیل و الکل به عنوان حلال ایسوپروپرفن، هم حجم مواد شیمیایی مصرفی فوق ( $1 \text{ml/kg}$ ) به صورت زیر پوستی تزریق شدند.

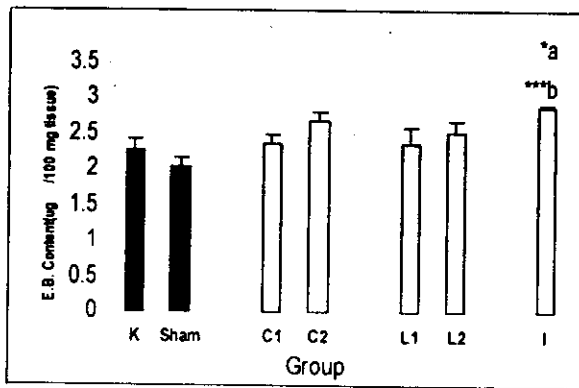
گروه های آزمایشی: حیوان ها به طریق تصادفی به ۱۱ گروه زیر تقسیم شدند که تعداد حیوان ها در هر گروه ۸-۱۰ سر بود.

گروه I یا گروه کاتولین (کنترل) که به پنجه راست کاتولین و پنجه چپ سرم فیزیولوژی تزریق و به روش های بیان شده فوق خیز پنجه در آن اندازه گیری شد. گروه های III، II و IV یا گروه های Sham که هم حجم مواد شیمیایی مصرفی به ترتیب به آن ها روغن آفتاب گردان، آب مقطر و الکل تزریق شد. گروه های V و VI یا گروه هایی که به ترتیب غلظت اندک ( $5 \mu\text{mol}$ ) و غلظت زیاد ( $10 \mu\text{mol}$ ) کورکومین تزریق شد. گروه های VII و VIII یا گروه های لاسون، که به ترتیب غلظت اندک ( $20 \mu\text{mol}$ ) و غلظت زیاد ( $40 \mu\text{mol}$ ) لاسون به آن ها تزریق شد. گروه های IX و X که دو دوز متفاوت زنجبیل (به ترتیب ۵ و ۲۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن حیوان) به آن ها تزریق شد. گروه XI یا گروه ایسوپروپرفن که دوز ۱۲ میلی گرم در کیلوگرم ایسوپروپرفن به آن تزریق شد.

روش های آماری: داده های جمع آوری شده به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  نمایش داده شد و گروه ها توسط آزمون های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و بدنبال آن استفاده از آزمون Tukey و در برخی موارد t-test تجزیه و تحلیل شدند. اختلاف در نتایج با شرط  $P < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

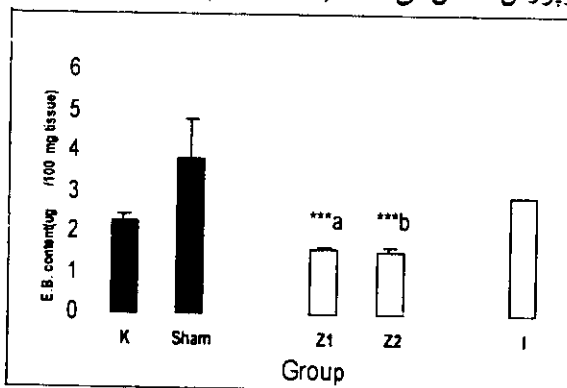
## نتایج

الف- نتایج حاصل از اندازه گیری تغییرات حجم پنجه:



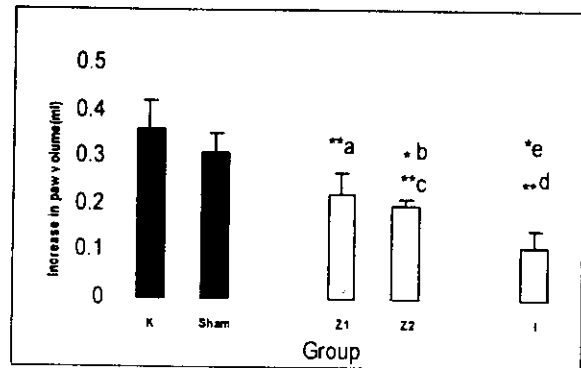
نمودار ۳: نمایش اثر غلظت های مواد مختلف بر روی محتوای رنگ آبی ایوانز (E.B) خارج عروقی در پنجه ملتهب ناشی از کانولین (K) و مقایسه اثر آنها با ایبوپروفن (I)، C<sub>1</sub> و C<sub>2</sub> به ترتیب غلظت های ۵ و ۱۰ میکرومول کورکومین، L<sub>1</sub> و L<sub>2</sub> به ترتیب غلظت های ۲۰ و ۴۰ میکرومول لاسون. Sham حلال کورکومین و لاسون. a و b، به ترتیب اختلاف معنی دار ایبوپروفن با کانولین و غلظت اندک کورکومین.  $P < 0.001$ ;  $P < 0.05$ .

نمودار ۴: اثر دوزهای مختلف زنجبیل را بر روی محتوای رنگ آبی ایوانز خارج عروقی در پنجه ملتهب ناشی از تزریق کانولین نشان می دهد. هم دوز ۵ میلی گرم در کیلوگرم (۱/۵۸±۰/۰۷) و هم دوز ۲۰ میلی گرم در کیلوگرم زنجبیل (۱/۵۲±۰/۱۵) به طور معنی داری محتوای رنگ آبی ایوانز را در مقایسه با کانولین، Sham و ایبوپروفن کاهش می دهند ( $P < 0.001$ ).



نمودار ۵: نمایش اثر دوزهای مواد مختلف زنجبیل بر روی محتوای رنگ آبی ایوانز (E.B) خارج عروقی در پنجه ملتهب ناشی از کانولین (K) و مقایسه اثر آنها با ایبوپروفن (I)، Z<sub>1</sub> و Z<sub>2</sub> به ترتیب دوزهای ۵ و ۲۰ میکروگرم زنجبیل در کیلوگرم. Sham، حلال زنجبیل. a و b، به ترتیب اختلاف معنی دار دوز اندک و دوز زیاد زنجبیل با کانولین، حلال و ایبوپروفن است.  $P < 0.001$ .

حلال (۰/۳۱±۰/۰۴،  $P < 0.05$ ) و هم در مقایسه با گروه کانولین (۰/۰۱) معنی دار است. اثر کاهش ایبوپروفن بر روی حجم پنجه (۰/۱۱±۰/۰۴) دارای اختلاف معنی دار با اثر هر دو دوز مصرفی زنجبیل است.



نمودار ۶: نمایش اثر دوزهای مختلف زنجبیل بر روی افزایش حجم پنجه ناشی از کانولین (K) و مقایسه اثر آنها با ایبوپروفن (I)، Z<sub>1</sub> و Z<sub>2</sub> به ترتیب غلظت های ۵ و ۲۰ میکروگرم در کیلوگرم زنجبیل. Sham، حلال زنجبیل. a اختلاف معنی دار دوز اندک زنجبیل با کانولین (کنترل). b و c به ترتیب اختلاف معنی دار دوز زیاد زنجبیل با حلال و کانولین. d و e به ترتیب اختلاف معنی دار ایبوپروفن به ترتیب با دوزهای اندک و زیاد زنجبیل.  $P < 0.01$ ;  $P < 0.05$ .

## ب- نتایج حاصل از اندازه گیری رنگ آبی ایوانز در پنجه ملتهب:

مقایسه اثر دوزهای مختلف کورکومین و لاسون بر روی محتوای رنگ آبی ایوانز خارج عروقی در نمودار ۳ نشان داده شده است. تزریق کانولین مقدار رنگ آبی ایوانز خارج عروقی را در پنجه ملتهب به میزان  $2/28 \pm 0/15 \mu\text{g}/100\text{mg tissue}$  افزایش می دهد. محتوای رنگ آبی ایوانز در گروه sham نیز  $2/03 \pm 0/14$  است، که هیچ کدام از غلظت های مصرفی کورکومین و لاسون اثر مهاری بر روی محتوای رنگ در مقایسه با گروه کانولین و کنترل ندارند. محتوای رنگ آبی ایوانز در گروه ایبوپروفن (۲/۹±۰/۰۲۵) دارای اختلاف معنی دار با اثر غلظت اندک کورکومین (۲/۳۵±۰/۱۳) و گروه کانولین است ( $P < 0.05$ ). ( $P < 0.001$ ).

## بحث

در مطالعات قبلی ثابت شده است که پماد گیاهی فاندرمول - یک ترکیب صدرصد گیاهی ساخت داخل کشور دارای اثرات ضدالتهابی بر روی خیز ناشی از سوختگی در موش صحرایی می باشد [۱۱]. از آنجایی که دو ماده اصلی این پماد را زردچوبه و حنا تشکیل می دهند، در پژوهش حاضر اثر ضدالتهابی ماده موثر در زردچوبه یعنی کورکومین و ماده موثر در حنا یعنی لاوسون بر روی خیز ناشی از کائولین در موش صحرایی بررسی شد و با اثر ضدالتهابی ایبوپروفن مقایسه گردید، هم چنین، با توجه به گزارش هایی راجع به اثر احتمالی ضدالتهابی زنجبیل (که یک ماده گیاهی است) اثر ضدالتهابی این ماده نیز بررسی شد.

یافته های این پژوهش نشان داد که تزریق ۱۰۰ میکرولیتر کائولین ۴ درصد خیز التهابی در پنجه موش صحرایی ایجاد می کند که این التهاب به صورت افزایش حجم پنجه آشکار می شود. هم چنین تزریق این مقدار کائولین محتوای رنگ آبی ایوانز را که شاخصی از نشت پروتئین (آلبومین) به خارج از عروق است نیز به میزان ۲۳۷ درصد در مقایسه با پنجه طبیعی که به آن سرم فیزیولوژیک تزریق شده بود، افزایش داد، بنابراین کائولین ۴ درصد علاوه بر این که حجم پنجه را افزایش می دهد، نشت پروتئین را نیز به طور قابل ملاحظه ای افزایش می دهد. نتایج حاصل از این مرحله آزمایش تأییدی برای مطالعات قبلی راجع به نقش کائولین در ایجاد خیز التهابی است [۲، ۲۱]. کائولین احتمالاً از طریق گشاد کردن عروق و افزایش جریان خون در موضع [۲۱]، یا از طریق رهایش میانجی های دخیل در التهاب [۲۴، ۲۸]، افزایش در نفوذپذیری عروق و تشکیل خیز بافتی و خروج پروتئین از عروق را موجب شده است.

نتایج مراحل بعدی مطالعه حاضر نشان داد که کورکومین در هر دو دوز مصرفی افزایش حجم پنجه توسط کائولین را به میزان ۶۹/۴ درصد مهار می کند. اثر مهاري فوق بیسانگر

این است که کورکومین موجود در زردچوبه در مهار التهاب ناشی از پماد گیاهی فاندرمول نقش دارد. سازوکارهای احتمالی که از طریق آن ها کورکومین اثر ضدالتهابی خود را اعمال نموده است، عبارتند از: اثر مهاري بر روی فعالیت آنزیم لیپوآکسیژناز و بدنیاال آن کاهش لوکوترین ها [۲۰]، مهار پروتئین کیناز C به عنوان یک واسطه گر التهاب [۲۳]، کاهش تولید ایکوزانوئیدهایی مثل پروستاگلاندین ها و خشی سازی رادیکال های آزاد اکسیژن [۱۴]. نتایج حاصل از این مطالعه با نتایج مطالعات پژوهشگران دیگر که نشان داده اند، کورکومین دارای اثر ضدالتهابی در خیز پنجه ناشی از کارآگینین [۱۳، ۱۴]، مهار التهاب اپیدرم ناشی از اسید آراشیدونیک در گوش خرگوش [۲۰] و مهار التهاب ناشی از نیتريت اکساید (NO) [۳۰، ۱۷، ۱۵] می باشد. هماهنگ است.

در مقایسه ای که بین اثر ضدالتهابی کورکومین و ایبوپروفن انجام شد، آشکار گردید که اثر مهاري کورکومین روی افزایش حجم پنجه با اثر مهاري ایبوپروفن مشابه است، قابل مقایسه بودن اثر کورکومین با ایبوپروفن حاکی از این است که شاید یکی از سازوکارهای اصلی عمل ضدالتهابی کورکومین مهار مسیر تولید متابولیت های اسید آراشیدونیک باشد، همان طوری که این مسیر توسط ایبوپروفن مهار می شود. در مطالعه ای که توسط Haung و همکاران انجام شد، گزارش شده است که اثر ضدالتهابی کورکومین اندکی بیشتر از فعالیت ضدالتهابی ایندومتاسین است [۲۰].

نتایج مرحله دیگر این پژوهش نشان داد که دوز اندک و دوز زیاد لاوسون افزایش حجم پنجه ناشی از کائولین را به ترتیب به میزان ۷۲ و ۶۶ درصد مهار می کنند، که اختلاف معنی دار آماری بین اثرات مهاري آن ها با اثرات مهاري دوزهای کورکومین وجود ندارد. پژوهشگران دیگر نیز اثر ضدالتهابی هم برای حنا و هم برای لاوسون گزارش نموده اند، به طوری که حنا و لاوسون دارای توان ضدالتهابی بر روی خیز التهابی پنجه ناشی از کارآگینین، دکستران،

هیستامین، سروتونین و برادی کینین هستند [۱۶، ۱۹]؛ هم چنین گزارش شده است که لاسون کلسیم داخل یاخته ای را افزایش می دهد [۱۸]، لذا این احتمال قابل طرح است که شاید لاسون از طریق تشدید اثرات ناشی از کلسیم داخل یاخته ای، انقباض شریانچه ها را موجب شده و به دنبال آن کاهش فشار هیدروستاتیک مویرگی و کاهش خیز را موجب شده است. برای تأیید این ادعا استفاده از یونوفورهای کلسیم، مسدود کننده های کانال کلسیم و یا آنتاگونیست های کالمدولین همراه با لاسون پیشنهاد می شود. در مقایسه ای که بین اثر ضدالتهابی لاسون با ایبوپروفن انجام شد، اختلاف معنی دار بین آنها مشاهده نشد؛ بنابراین همان توجه احتمالی مطرح شده برای کورکومین برای لاسون نیز قابل بیان است.

یافته های بخش دیگر مطالعه نشان داد که دوز اندک زنجبیل و دوز زیاد آن به ترتیب  $38/8$  و  $44/8$  درصد افزایش حجم پنجه ایجاد می کند و وسیله کاتولین را کاهش می دهند که این اثر ضدالتهابی آن ها هم کمتر از اثر ضدالتهابی کورکومین و لاسون و هم کمتر از اثر ضدالتهابی ایبوپروفن است. یافته این پژوهش هماهنگ با گزارش مورتن ویدنر می باشد، که بیان نموده است زنجبیل چینی مانند داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی دارای خاصیت ضدآرتروزی بوده و ورم مفاصل و هم چنین دردهای روماتیسمی را کاهش می دهد [۴]. راجع به چگونگی عملکرد احتمالی زنجبیل می توان بیان نمود، که چون بعضی از مواد مشتق از زنجبیل اثر ضدتوموری دارند و از آنجا که بعضی از واسطه های تومور و التهاب مشترک هستند، احتمال اثر ضدالتهابی زنجبیل از طریق مهار مسیر سیکلوآکسیژناز و لیپوآکسیژناز مطرح است [۲۶]؛ البته چون اثر ایبوپروفن که مهار کننده سیکلوآکسیژناز است، بیشتر از اثر زنجبیل بوده، بنابراین تنها همین یک سازوکار برای عملکرد زنجبیل نمی تواند مطرح باشد.

نتایج این مطالعه هم چنین نشان داد که محتوای رنگ آبی ایوانز خارج عروقی که به وسیله کاتولین افزایش یافته

بود، فقط به وسیله دوزهای اندک و زیاد زنجبیل به ترتیب به میزان  $30/7$  درصد و  $33/3$  درصد مهار شد، که این اثر مهاری دارای اختلاف معنی دار با اثرات مشاهده شده برای کورکومین، لاسون و ایبوپروفن می باشد. این یافته بیانگر این است که از چهار ماده مصرفی در این پژوهش فقط زنجبیل توانسته است که هم از خروج مایعات و هم از نشت آلبومین از عروق بافت ملتهب به خارج جلوگیری کند. از سوی دیگر یافته فوق بیانگر این می باشد که بین نشت پروتئین و تجمع مایع تمایز وجود دارد، به طوری که کورکومین لاسون و ایبوپروفن علی رغم اینکه از تجمع مایع جلوگیری نموده اند ولی در مهار نشت پروتئین ناتوان هستند. این نتایج با نتایج حاصل از مطالعات دیگران تطابق دارد [۱]. دلایل احتمالی برای مشاهده این تمایز عبارتند از: ۱- عوامل دیگری به غیر از فشار انکوتیک تعیین کننده حرکت آب و مسئول تشکیل خیز هستند. ۲- از آنجایی که نشت پروتئین از روی محتوای رنگ آبی ایوانز در میان بافت اندازه گیری شده است، شاید تغییرات در جریان لنف و تغییرات در برداشت پروتئین از فضای میان بافتی، مسئول این گوناگونی در محتوای آب و محتوای پروتئین باشد.

در مجموع پژوهش حاضر نشان داد که کورکومین (ماده موثر در زردچوبه) و لاسون (ماده موثر در حنا) خیز التهابی حاد ناشی از کاتولین را مهار می کنند و این اثر ضدالتهابی آن ها با اثر ایبوپروفن قابل مقایسه است. علاوه بر این اگرچه اثر مهاری زنجبیل بر روی تجمع مایع در بافت ملتهب کمتر از کورکومین، لاسون و ایبوپروفن بوده، اما در این میان تنها ماده مؤثر برای مهار خروج نشت پروتئین از عروق می باشد. بنابراین هر سه ماده فوق می توانند به عنوان داروی ضدالتهابی مطرح باشند. مطالعات بیشتری لازم است، تا سازوکار(های) دقیق عمل ضدالتهابی این موارد را تعیین کند و اگر از نظر پاتوفیزیولوژی در انسان تأیید شود، ممکن است این ترکیبات برای درمان بیماری های التهابی انسان نیز مفید باشند.

عمل آورند هم چنین، از آقای دکتر محمد محقق، خانم دکتر نرجس زعیم زاده و خانم دکتر لیدا جعفری صراف و همکاران محترم بخش حیوان خانه و مرکز کامپیوتر دانشکده پزشکی رفسنجان نیز قدردانی و تشکر می شود.

## تشکر و قدردانی

پژوهشگران بر خود لازم می دانند از حوزه معاونت محترم آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان که هزینه انجام این طرح را فراهم نمودند، تقدیر و تشکر به

## منابع

- [۱] خاکساری م، خوش باطن ع. اثر پماد گیاهی فاندرومول روی خیز ناشی از سوختگی در موش صحرایی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد*، ۱۳۷۹؛ سال هشتم، شماره اول، صفحات: ۴۸-۵۷.
- [۲] خاکساری م، خوش باطن ع. درمان خیز پنجه ناشی از کاتولین به وسیله تری فلورازین در موش صحرایی. *فصلنامه دانشور*، ۱۳۷۹؛ سال هفتم، شماره ۲۷، صفحات: ۴۷-۵۶.
- [۳] حیدری مر و همکاران. بررسی اثر ضد درد عصاره هیدروالکلی زنجبیل و فلفل سیاه به روش tail-flick در موش سوری. *مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان*، ۱۳۷۶؛ شماره ۳، صفحات: ۱۰۷-۱۱۳.
- [۴] روزنامه جمهوری اسلامی. یکشنبه ۲۱ فروردین ۱۳۷۷؛ شماره ۵۳۷۵، صفحه: ۵.
- [۵] زرگری ع. گیاهان دارویی. چاپ چهارم، جلد دوم، انتشارات دانشگاه تهران، تهران، ۱۳۷۰؛ صفحات: ۳۵۲-۳۵۸.
- [۶] شاهی م. زردچوبه، *مجله باغبان*، ۱۳۶۲؛ شماره ۴، صفحات: ۳۴-۳۶.
- [۷] صمصام شریعت د. تجزیه و شناسایی مواد دارویی گیاهی به روش میکروسکوپ و کروماتوگرافی. انتشارات مشعل، تهران، چاپ اول، ۱۳۶۸؛ صفحات: ۲۶۵-۲۵۱.
- [۸] میر حیدری ح. معارف گیاهان، کاربرد گیاهان در پیشگیری و درمان بیماری ها، جلد سوم، مشهد، چاپ اول، ۱۳۷۲؛ جلد سوم، صفحات: ۱۸-۲۲.
- [۹] هادیان فرد مج. ابداع روش های درمانی بیماری اریتروملالیجا با حنا و عرق نعنا. *مجله دانشجو و پژوهش علوم پزشکی شیراز*، ۱۳۷۵؛ سال چهارم، شماره ۳، صفحات: ۳-۷.
- [10] Abraham SK, Sarma L, Kesavan PC. Protective effects of chlorogenic acid curcumin and beta-caroten against gamma-radiation-induced in vivo chromosomal damage. *Mutat Res*. 1993; 30(3): 109-112.
- [11] Anand KK, and et al. An evaluation of Lawsonia alba extract as hepato-protective agent. *Planta Med*. 1992; 58(1): 22-25.
- [12] Bhoola KD, Elson CJ, Diepee PA. Kinins-key mediators in inflammatory arthritis. *Br J Rheum*. 1992; 31: 509-518.
- [13] Bina J, Rao UJSR, Lokesh BR. Presence of acidic glycoprotein in the serum of arthritic rats: Modulation by capsacin and curcumin. *Mol Cell Biochem*. 1997; 169: 125-134.
- [14] Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of ginger (*Zingiber Officinale* Rosc) and fenugreecle (*Trigonella Foenumgraecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1997; 56(5): 379-389.
- [15] Brouct I, and et al. Curcumin, an anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthas in activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 206(2): 533-540.



- [16] Chan MM, and et al. Effect of three dietary phytochemical from tea, rosemary and tumeric on inflammation-induced nitrite production. *Piscataway Cancer Lab, USA*, 1995; 96(1): 23-29.
- [17] Chang H, Suzuka SE. Lawsone (2.H-1,4-naphthoquinone) derived from henna plant increases the oxygen affinity of sickle cell blood. *Biochem Biophys Res Commun*. 1982; 107(2): 602-608.
- [18] Guasner V, Hernandez EH, Huerto R, Gorostiza P, Valezuela F. Trifluoperazine inhibition of insulin-induced increase in skeletal muscle glucose uptake. *Eur J Pharmacol*. 1993; 237: 139-141.
- [19] Gupta BN, and et al. Contact sensitivity to henna. *Contact Dermatitis*, 1986; 15(5): 303-304.
- [20] Haung NT, Lysz T, Ferraro T, Abidi TF. Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipooxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis. *Cancer Res*. 1991; 51(3): 813-819.
- [21] Khoshbaten A, Ferril WR. Responses of blood vessels in the rabbit knee to acute joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 1990; 49: 540-544.
- [22] Kuttan R, Sidheeran PC, Josph CD. Tumeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori*. 1987; 73(1): 29-31.
- [23] Liu JY, Lin SJ, Lin JK. Inhibitory effects of curcumin on protein kinase C activity induced by 12-0 tetradecanoyl-phorbol-13-acetate in NIH 3T3 cells. *Carcinogenesis*, 1993; 14(5): 857-861.
- [24] Marcev F, Lussier A, Regoli D, Giroud JP. Pharmacology of kinins: Their relevance to tissue injury and inflammation. *Gen Pharmacol*. 1983; 14(2): 209-229.
- [25] Nigma PK, Saxena AK. Allergic contact dermatitis from henna. *Contact Dermatitis*, 1988; 18(1): 55-56.
- [26] Santosh KK, Agarwal R, Mukhtar H. Inhibition of tumor promotion in SENCAR mouse skin by ethanol extract of zingiber officinal rhizome. *Cancer Res*. 1996; 50: 1023-1030.
- [27] Scott DT, Lam FY. Acute inflammation enhances substance P and plasma protein extravasation in the rat knee joint. *Reg Pept*. 1992; 39: 227-235.
- [28] Scott DT, Lam FY. Acute inflammation mechanisms and mediators. *Gen Pharmacol*. 1994; 25(7): 1285-1296.
- [29] Singh VK, Pandey DK. Fungitoxic studies on bark extract of lawsonia inermis against ringworm fungi. *Hindustan Antibiot Bull*. 1989; 31(1-2): 32-35.
- [30] Sreejayan, Rao MNA. Nitric oxid scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol*. 1997; 49(1): 105-107.
- [31] Tripathi RD and et al. A fungitoxic principle from the leave of lawsonia inermis lam. *Experientia*, 1978; 34(1): 51-52.
- [32] Warren JB. Vascular control inflammatory oedema. *Clin Sci (colch)* 1993; 84(6): 581-584.