

سمیت عضوی عصاره هیدروالکلی چای کوهی (*Stachys Lavandulifolia Vahl*) در موش سوری مادهسپیده اربابی بیدگلی^۱، منصور جمالی زواره‌ای^۲

^۱ دانشیار، گروه سم شناسی داروشناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی
^۲ استاد، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: علی‌رغم رویش گیاه چای کوهی در بسیاری از نقاط ایران و کشورهای منطقه و اثرات آن در کنترل درد، التهاب، اضطراب و دیس‌منوره، اطلاعات منسجمی در خصوص سمیت این گیاه وجود ندارد. اخیراً طی مطالعه‌ای سمیت حاد و تحت حاد عصاره گیاه، حداکثر دوز قابل تحمل و پتانسیل سمیت را با تعیین فاکتور *No Observable Adverse Effect Level* مشخص نمودیم، اما تاثیرات هیستوپاتولوژیکی آن در الگوی مصرف تحت مزمن هدف مطالعه حاضر بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۶۰ عدد موش سوری ماده در گروه آزمایش و شاهد در شرایط استاندارد قرار گرفتند و عصاره تهیه شده با غلظت ۱۴۰ mg/ml در سه گروه دوز خفیف (۷ mg/kg)، متوسط (۷۰ mg/kg) و شدید (۱۴۰ mg/kg) در مدل ۴۵ روزه تجویز شد. یافته‌ها: تغییرات معنی‌دار وزن احشای حیوانات در تعدادی از ارگان‌های حیاتی دلالت بر سمیت احتمالی عضوی بود، اما بخشی در مطالعات هیستوپاتولوژیک تایید نشد. در پایان روز ۴۵ پاسخ‌های سمی به صورت ضایعات خفیف در کبد، کلیه و طحال حیوان دیده شد که این ضایعات در پایان دوران بازگشت (روز ۹۰) و پس از گذشت ۴۵ روز از قطع عصاره به وضعیت عادی برگشت کرد. نتیجه‌گیری: عصاره چای کوهی می‌تواند در روند وابسته به دوز ایجاد سمیت عضوی خفیف در کبد، کلیه و طحال نماید، لذا در تجویزهای طولانی مدت دوزهای کمتر از ۷۰ mg/kg توصیه می‌شود. با این حال، این اثرات فاقد علائم بالینی بوده و با قطع مصرف عصاره به وضعیت طبیعی قابل برگشت هستند.

واژگان کلیدی: چای کوهی، سمیت مزمن، اثرات هیستوپاتولوژیک.

مقدمه

است. *Stachys* خود بیش از ۲۷۰ گونه دارد که برخی از این گونه‌ها می‌توانند اثرات سیتوتوکسیک، آنتی‌اکسیدان و آنتی‌میکروبیال داشته باشند (۲). این گیاه، گیاهی است شکوفه دار و بومی ایران که در تعدادی از کشورهای منطقه از جمله عراق و ترکیه نیز رویش دارد و غالباً بصورت چای مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳). اثرات ضد اضطراب و خواب‌آوری چای کوهی قابل قیاس و کمی خفیف تر از بنزودیازپین‌ها ذکر شده است (۴، ۵) و از مهم‌ترین ترکیبات بکار رفته در این گیاه می‌توان به فلاونوئید، فینیل اتانوئید گلیکوزید، فنولیک اسید، منوترین، سسکوئنی ترپن، دی ترپن، تری ترپن و ساپونین اشاره نمود (۶).

یکی از خواص ویژه این گیاه اثرات ضد التهابی و ضد اضطرابی (۷) است که در کنار اثرات ضددردی مناسب، آن را کاندیدای مصرف در درمان دیسمنوره یا قاعدگی دردناک به عنوان یکی

استفاده از گیاهان دارویی از دیر باز در کشور ایران و بسیاری دیگر از کشور های جهان رایج بوده و همواره بهره برداری از این گیاهان چه به شیوه سنتی و چه در جهت تولید اشکال دارویی نوین مورد اقبال عمومی و تخصصی قرار داشته است. گیاه چای کوهی نمونه‌ای از این گیاهان دارویی است که موارد کاربرد درمانی متعددی برای آن در منابع ذکر گردیده است (۱). این گیاه با اسم علمی *Stachys lavandulifolia* از جنس *Stachys* از خانواده *Lamiaceae* و راسته *Lamiales* بوده که این راسته حاوی حدود ۲۰۰ جنس و ۳۰۰ گونه

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده داروسازی، واحد علوم دارویی، گروه سم شناسی داروشناسی، دکتر سپیده اربابی بیدگلی (email: sepideharbabi@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۶/۳۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۲/۱۲/۷

از مشکلات شایع در زنان ایران و جهان نموده است (۸). از آنجایی که افزایش آزادسازی پروستاگلاندین‌ها یکی از فاکتورهای بروز دیسمنوره هستند، اطلاعات و شواهد اولیه‌ای دال بر اثر گیاه *Stachys Lavandulifolia* بر روی کاهش آزادسازی پروستاگلاندین‌ها، رفع اسپاسم عضله صاف رحم و آرامش بخشی آن ذکر شده است که طی مطالعات حیوانی و اخیراً براساس کار آزمایشی‌های بالینی بر روی عصاره این گیاه اثرات این عصاره بر دیسمنوره به اثبات رسیده است (۹،۸). بنابراین انجام مطالعات سم شناسی و تعیین محدوده ایمنی آن باتوجه به حساسیت موضوع و ارزیابی کپسول آن برای کنترل دیسمنوره در خانم‌ها ضروری به نظر می‌رسد (۹). اگرچه حیطة مصارف بالینی این گیاه رو به افزایش است، اما اطلاعات محدودی درخصوص سمیت چای کوهی منتشر گردیده است. موضوع تحقیق حاضر یک مطالعه تکمیلی بر روی سمیت گیاه چای کوهی است. اخیراً اثرات حاد و تحت مزمن عصاره تام این گیاه را در موش سوری ماده به دلیل کاربرد درمانی بیشتر آن در زنان بررسی نمودیم و اطلاعات اولیه‌ای در خصوص پروفایل سمیت گیاه و محدوده مجاز مصرف *observable adverse effect /NOAEL* آن برای نخستین بار به انتشار رساندیم (۱۰). طبق این مطالعه، اگرچه در پتانسیل سمیت حاد تجویز خوراکی عصاره تام چای کوهی، *LD50*، دوز مناسب جهت مطالعات تحت مزمن با توجه به *Maximum Tolerated Dose (MTD)* ترکیب صورت پذیرفت اما شواهد اولیه‌ای نیز دال بر سمیت کبدی و کلیوی بر مبنای پاسخ‌های بیوشیمیایی طی مطالعه مذکور به دست آمد. لذا هدف از انجام این مطالعه بررسی هیستوپاتولوژیکی دقیق‌تر و همه جانبه‌تر بر روی احشای موش‌های ماده تحت تجویز عصاره هیدروالکلی چای کوهی بود تا با بررسی جزئیات آسیب‌های بافتی و تعیین ارتباط بین این آسیب‌ها با دوز دریافتی و میزان برگشت‌پذیری آسیب‌ها نگرش بهتری نسبت به ابعاد سمیت آن به دست آید. جهت تحقق این هدف مطالعات تکمیلی پاتولوژیک در الگوی تجویز تحت مزمن خوراکی با مدل مشابه با کاربردهای انسانی و به منظور اطمینان از عدم بروز عوارض سمی ناخواسته شکل گرفته گرفت.

مواد و روشها

گیاه چای کوهی از منطقه الموت قزوین گرد آوری شده و به تایید هرباریوم دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران با شماره تایید ۶۶۹۵ رسید. بخش‌های هوایی گیاه گرد آوری

شده به مدت ۵ روز خشک گردیده و وزن تام گیاه از ۵۰۰ گرم به ۳۰۰ گرم کاهش پیدا کرد. عصاره تام هیدروالکلی نیز با استفاده از روش پرکولاسیون و با بهره برداری از اتانل ۸۰٪ و آب مقطر ۲۰٪ طی مدت ۶ روز تهیه گردید. بعد از فیلتراسیون عصاره، بخش الکلی با استفاده از روتاری در دمای ۴۵ درجه سانتی گراد خارج شد. مدت عصاره گیری به دفعات انجام و غلظت ماده موثره در عصاره تام معادل با ۱۴۰ میلی گرم در هر میلی لیتر (۱۴٪) محاسبه شد و بازده کار (yield) نیز ۰/۶٪ ارزیابی گردید.

معیارهای ورود موش‌های سوری به شرح زیر بودند:

- اطلاع از سن دقیق حیوان که سن ۴-۶ هفته در کلیه حیوانات رعایت گردید.
 - جنس ماده
 - اطلاع از وزن دقیق حیوانات، به طوری که تنها حیوانات با وزن بالاتر از ۲۵ گرم و کمتر از ۴۰ گرم اجازه ورود به مطالعه را داشتند.
 - متوسط وزن حیوانات ماده $24/8 \pm 2/08$ گرم
 - برخوردار بودن از معاینه فیزیکی توسط دامپزشک و اطمینان از سلامتی کامل حیوان
 - طی کردن زمان *Adaptation* با محیط (۱۰ روز)
- بدیهی است حیوانات فاقد ویژگی‌های فوق از مطالعه حذف گردیدند.

کدگذاری حیوانات به منظور جلوگیری از هرگونه Bias در تحقیق صورت گرفت و کدگذاری حیوانات تا روشن شدن نتایج کاملاً محرمانه نزد محقق باقی ماند، به طوری که هیچ یک از همکاران دخیل در تفسیر داده‌ها، از نحوه کدبندی نمونه‌ها آگاهی نداشتند. کلیه ملاحظات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق دستورالعمل ابلاغ شده توسط وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی در این پژوهش لحاظ گردید. این مطالعه به صورت تجربی بر روی ۶۰ عدد موش سوری ماده ۴-۶ هفته‌ای خریداری شده از انستیتو پاستور ایران انجام گرفت. پیش از شروع مطالعه این حیوانات به مدت ۱۰ روز در حیوانخانه نگهداری گردیدند تا حتی المقدور با شرایط محیطی سازگار گردند. حیوانات ماده به ۴ گروه تقسیم شدند و عصاره در مدت زمان ۴۵ روز طبق جدول ۱ تجویز شد. محیط تحقیق در این مطالعه، حیوانخانه و آزمایشگاه تحقیقات سم شناسی و داروشناسی واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی بود. حیوانات تحت مطالعه در زمان خریداری و پس از آن توسط دامپزشک تحت معاینات ادواری بودند. شرایط حیوانخانه به گونه‌ای بود که حیوانات در طول مدت مطالعه

یک گروه شاهد) تا پایان دوران recovery تحت نظارت و معاینات فیزیکی دقیق بوده و کلیه اطلاعات آنها ثبت شد. وزن ارگان‌ها در زمان نکروپسی (در ۲ نوبت) به طور دقیق ثبت گردیدند. نسبت وزن ارگان به وزن حیوان در کلیه موارد محاسبه و با اختلالات پاتولوژیک مورد تحلیل قرار گرفت. نمونه بافتی کامل از کلیه احشای موش‌های ماده در ۴ زمان از هر گروه (روز ۰، روز ۲۱، روز ۴۵ و روز ۹۰) تهیه گردید. در زمان نکروپسی، حیوانات به صورت اتفاقی انتخاب و پس از بیهوش شدن با اتر، احشای آنها خارج شده پس از توزین جهت مطالعات هیستوپاتولوژی آماده گردیدند. در این مطالعه احشای کلیه نمونه‌های فوق پس از بیهوش کردن حیوانات از بدن خارج گردیده و پس از توزین در محلول فرمالین ۱۰٪ فیکس گردیدند تا پس از انتقال به بخش پاتولوژی مورد برش و رنگ آمیزی واقع شوند.

متغیرهای پیوسته به صورت میانگین \pm انحراف معیار ذکر شده و متغیرها ناپیوسته به صورت کمی (Frequency) گزارش شد. جهت مقایسه میانگین متغیرها از t-test و جهت بررسی تاثیر مداخله از One Way ANOVA استفاده شد و $p < 0.05$ به عنوان معیار تفاوت میان گروه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. برای محاسبات آماری از نرم افزار SPSS 16 و برای رسم گرافها از برنامه Excel استفاده شد.

یافته‌ها

در طول ۹۰ روز مطالعه هیچ مورد مرگ و میر در گروه‌های تحت تجویز مشاهده نشد. نسبت وزن ارگان‌های حیاتی حیوان از جمله قلب، کبد، کلیه‌ها، ریه‌ها، طحال و دستگاه تناسلی نسبت به وزن کل بدن محاسبه گردید. در زمان ۰ و ۲۲ هیچ گونه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد، اما در پایان روز ۴۵ و در زمان نکروپسی، از بین کلیه ارگان‌های توزین شده وزن کبد در گروه‌های تحت تجویز به طور معنی‌داری افزایش داشت یعنی در گروه شاهد 1.03 ± 0.05 و در گروه‌های تحت تجویز عصاره در کل 1.18 ± 0.425 گرم بود ($p = 0.034$). به این دلیل کبد حیوانات مورد مطالعات دقیق هیستوپاتولوژیکی تکمیلی قرار گرفت. ارگان دیگر مشمول تغییر وزن غیر طبیعی در پایان ۴۵ روز مطالعه، کلیه‌ها بودند که وزنشان از 0.19 ± 0.242 به 0.231 ± 0.298 گرم رسید ($p = 0.029$). لذا این ارگان هم تحت مطالعات دقیق هیستوپاتولوژیکی قرار گرفت (جدول ۲).

روزانه ۱۲ ساعت نور طبیعی و ۱۲ ساعت تاریکی را تجربه نمودند، از غذای استاندارد شرکت خوراک دام پارس و آب استاندارد لوله کشی شهری بهره برداری کردند و شرایط بهداشتی، حرارت (22 ± 3 درجه سانتی‌گراد) و رطوبت کاملاً تحت کنترل و نظارت روزانه بود. حیوانات در تمام طول مطالعه تحت بررسی‌های روزانه بودند.

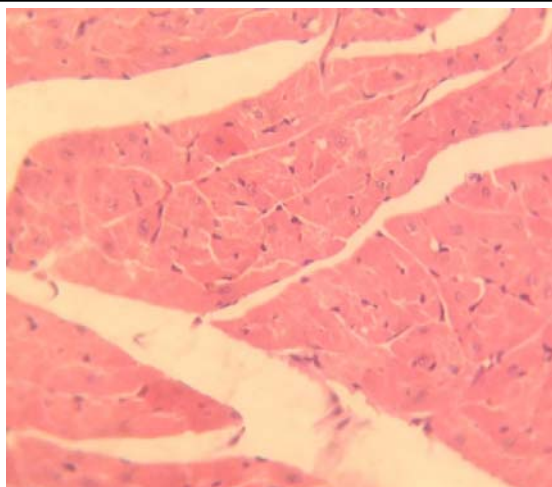
عصاره با استفاده از محلول آبی 140 mg/ml به طور روزانه تهیه گردید و بر اساس وزن دقیق حیوانات با استفاده از نیدل اختصاصی گاواژ به موش سوری به آنها تجویز گردید. با توجه به نتایج مطالعات اولیه در راستای تخمین دامنه سمیت و عدم بروز مرگ و میر تا سقف 2000 mg/kg در موش‌های سوری ماده، عدم بروز پاسخ‌های سمی در کلیه دوزها طی ۱۴ روز اول، سه دوز 70 ، 70 و 140 mg/kg برای مطالعه تحت مزمن و ارزیابی‌های هیستوپاتولوژیک زمان ۴۵ روز انتخاب گردید و طبق جدول ۱ تجویز صورت گرفت.

جدول ۱- نحوه تجویز عصاره در مطالعه تحت مزمن به موش سوری ماده

گروه‌ها	غلظت	دوز دریافتی (mg/kg/day)	تعداد حیوان
شاهد	آب مقطر	۰	۱۰
دوز ضعیف	140 mg	۷	۱۰
دوز متوسط	140 mg	۷۰	۱۰
دوز بالا	140 mg	۱۴۰	۱۰

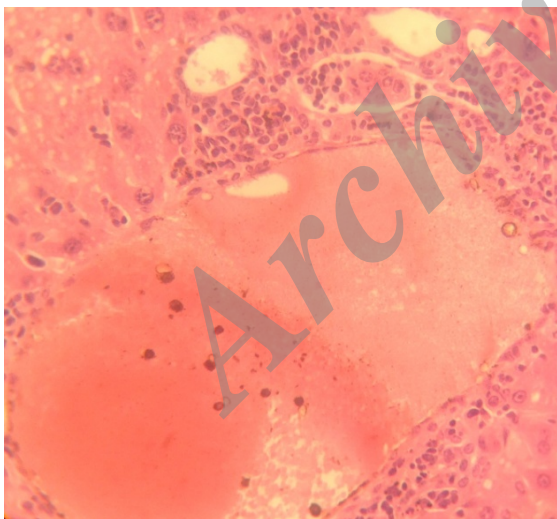
نتایج آنالیز نمونه‌های خونی به انضمام کلیه تست‌های هماتولوژیک و بیوشیمیایی در آزمایشگاه مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت گرفت و به صورت یک مطالعه اولیه منتشر گردید (۱۰). در این بخش کار پس از انجام نکروپسی و فیکس کردن بافت‌ها در فرمالین ۱۰٪، کلیه مطالعات پاتولوژیک اعم از تهیه بلوک پارافینیزه، تهیه و رنگ آمیزی اسلایدهای H&E و بررسی‌های میکروسکوپی به انجام رسید.

کلیه تجویز‌های این مطالعه در ساعات اولیه روز صورت پذیرفت. طبق مطالعه قبل (۱۰) مدت ۴ هفته جهت مطالعه سمیت تحت مزمن فرآورده‌های گیاهی کفایت می‌نماید اما به منظور صحت و دقت هرچه بیشتر، این بار زمان این مطالعه به ۴۵ روز افزایش و ۴۵ روز نیز به عنوان زمان بازگشت (recovery) در نظر گرفته شد تا در صورت مشاهده عوارض سمی عصاره برگشت پذیر بودن عوارض هیستوپاتولوژیک مورد بررسی قرار گیرد. حیوانات هر چهار گروه (سه گروه مورد و



شکل ۱- بافت طبیعی قلب موش سوری ماده بدون تغییر ساختاری

در کبد حیوانات گروه دوز خفیف، پرخونی، تجمع سلول‌های آماسی تک هسته‌ای در اطراف عروق خونی و همچنین سلول‌های PMN در سینوزوئیدها دیده نشد، اما در گروه دوز متوسط و دوز شدید این وضعیت در روند وابسته به دوز مشاهده گردید (شکل ۲). از آنجایی که مشابه این اختلال در گروه کنترل دیده نشده بود، لذا این تغییر به عنوان یک پاسخ سمی تلقی گردید.



شکل ۲- بافت کبد با احتقان ورید پورت و ارتشاح سلول‌های التهابی در ناحیه پورتال

به علاوه در گروه دوز متوسط و شدید، نکروز خفیف فوکال به صورت گذرا دیده شد که در پایان روز ۹۰ در این حیوانات مرتفع گردید (شکل ۳).

جدول ۲- تغییرات وزن ارگان در گروه‌های مورد و شاهد موش سوری ماده در پایان روز ۴۵

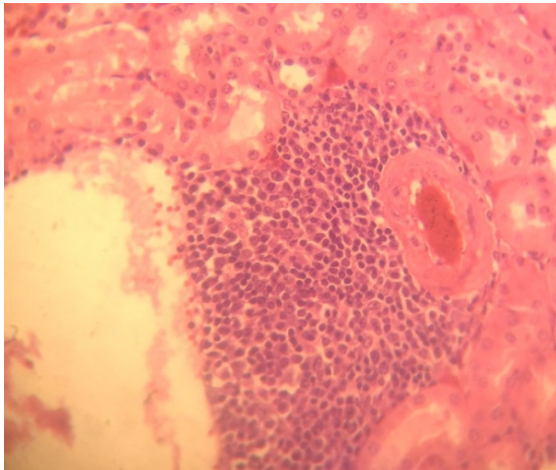
ارگان هدف	گروه ها	(g) میانگین وزن	دامنه تغییرات	P-value
ریه	شاهد	۰/۱۷	۰/۲۴۴۹	۰/۰۹
	مورد	۰/۲۰۵	۰/۳۴۵۰	
کبد	شاهد	۰/۰۵۸	۰/۳۰۱۶۱	*۰/۰۳۴
	مورد	۱/۴۲۵	۰/۱۸۰۹۷	
طحال	شاهد	۰/۱۱	۰/۳۵۳۶	۰/۳۰۸
	مورد	۰/۱۵۵	۰/۸۶۶۶	
کلیه	شاهد	۰/۲۴۲	۰/۱۹۲۴	۰/۰۲۹
	مورد	۰/۲۹۸۳	۰/۰۲۳۱۷	
قلب	شاهد	۰/۱۰۸	۰/۰۰۸۳۷	۰/۱۵۲
	مورد	۰/۱۱۷۲	۰/۰۱۵۹	

در گروه دوز خفیف، در هیچیک از مقاطع تغییری در نسبت وزن کبد و کلیه و سایر احشا به وزن کل دیده نشد، اما با این وجود در پایان ۴۵ روز و در این گروه دوزی، وزن طحال افزایش معنی‌داری داشت یعنی از 0.11 ± 0.03 به 0.15 ± 0.0381 افزایش یافت ($p=0.028$). همین وضعیت در خصوص افزایش وزن ریه‌های حیوانات نیز در پایان دوره رویت شد یعنی از 0.17 ± 0.02 به 0.202 ± 0.04 افزایش پیدا کرد ($p=0.019$)

در گروه دوز متوسط، در هیچیک از مقاطع تغییری در نسبت وزن کبد و کلیه و سایر احشا به وزن کل دیده نشد، اما با این وجود در پایان ۴۵ روز و در این گروه دوزی، وزن طحال کاهش معنی‌داری داشت، یعنی از 0.11 ± 0.03 به 0.1067 ± 0.005 تنزل یافت ($p=0.028$). همین وضعیت در خصوص کاهش وزن ریه‌های حیوان نیز دوباره رویت شد، یعنی در پایان دوره از 0.17 ± 0.02 به 0.166 ± 0.02 کاهش پیدا کرد ($p=0.019$). در گروه دوز شدید، اگرچه تغییرات وزن ارگان‌های ریه و طحال در این گروه مانند گروه‌های قبل دیده شد، اما علاوه بر آن وزن رحم و تخمدان‌ها نیز به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد، یعنی از 0.484 ± 0.07 به 0.2 ± 0.04 تنزل یافت.

برای مطالعات هیستوپاتولوژی، در چهار نوبت (روز صفر، روز ۲۱، روز ۴۵ و روز ۹۰) از موش‌های سوری ماده تهیه گردید. ضایعات بافتی ناشی از سمیت عضوی عصاره تام چای کوهی به شرح ذیل بود:

قلب حیوانات کاملاً طبیعی بود و تفاوتی بین گروه‌ها مشاهده نشد (شکل ۱).

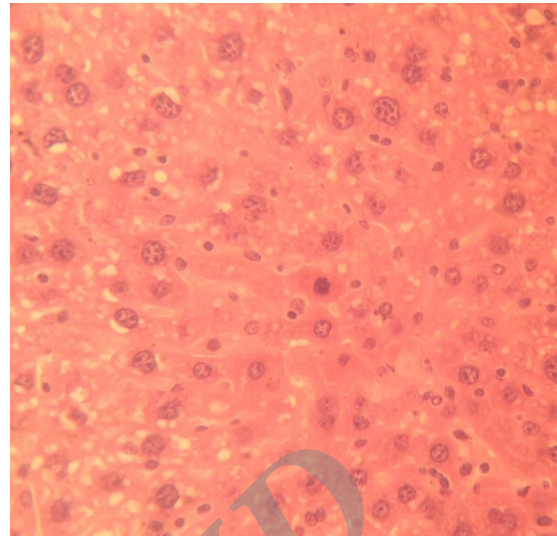


شکل ۵ - تجمع سلول‌های مونوکلنار التهابی در اطراف آرتریول‌ها و ونول‌های کلیوی در گروه تحت تجویز دوز بالای عصاره چای کوهی در پایان روز ۴۵

از سایر احشا از جمله پانکراس، عضله صاف و عضله مخطط، غدد لنفاوی، تخمدان‌ها، رحم، لوله‌های فالوپ، تیروئید و پاراتیروئید، لوله گوارش و چربی بالغ و نابالغ لام تهیه گردید و در تمام حیوانات ۴ گروه در چهار نوبت هیچ گونه ضایعه غیرطبیعی مشاهده نگردید.

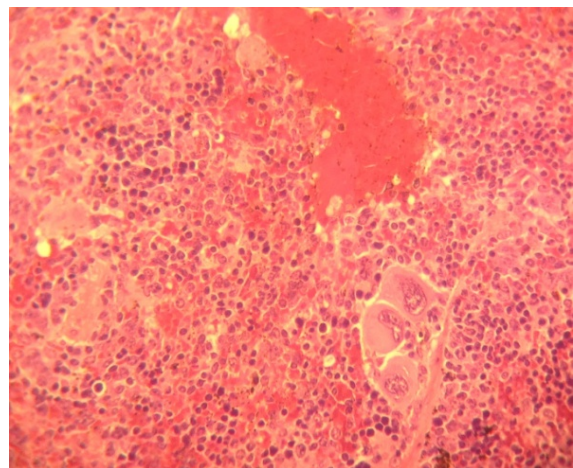
بحث

اگرچه عصاره چای کوهی، به عنوان یک گیاه رایج در درمان‌های سنتی به واسطه طیف اثرات درمانی وسیع جایگاه موجهی به خود اختصاص داده است (۱۱) و اخیراً با مطرح شدن تاثیرات آنتی‌اکسیدانی قوی مورد توجه برخی از محققین قرار گرفته و به عنوان مکمل غذایی توصیه شده است (۱۲). اما در این توصیه‌ها اثرات سمی آن کمتر مدنظر قرار گرفته است (۱۳، ۱۰). ما نیز در تحقیقات مقدماتی خود در خصوص مصرف حاد عصاره هیدروالکلی، این گیاه را تا دوز ۲۰۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش سوری ماده غیرسمی و عملاً آن را در گروه ۵ طبقه بندی جهانی GHS به عنوان یک ترکیب مجاز اعلام نمودیم. اما این ارزیابی دلالت بر مصارف طولانی مدت آن در دوزهای اندک ندارد، تا جایی که طبق نتایج حاصله از این مطالعه مصرف طولانی مدت گیاه در دوزهای ۷، ۷۰ و ۱۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن می‌تواند به بروز عوارض سمی در کبد، کلیه و طحال همراه باشد که پیش از این نیز اختلالات بیوشیمیایی و پاتولوژیک اولیه در کبد و کلیه گزارش شده بود.



شکل ۳- نکروز فوکال در هیپوتوسیت‌های موش سوری تحت تجویز دوز بالای عصاره چای کوهی در پایان روز ۴۵

افزایش غیرطبیعی وزن طحال نسبت به گروه کنترل در گروه‌های دوز خفیف و کاهش وزن در دوز متوسط دیده شد. در طحال‌های مشاهده شده با وزن غیرطبیعی پولپ قرمز کاملاً نامنظم و در هم ریخته بود و مگاکاریوسیت فراوانی دیده شد (شکل ۴). در گروه وضعیت طبیعی اما در گروه دوز شدید علی‌رغم عدم تغییر محسوس وزن ارگان این اختلالات دیده شد.



شکل ۴- پولپ قرمز با تجمع غیر طبیعی مگاکاریوسیت‌ها در گروه تحت تجویز دوز بالای عصاره چای کوهی در پایان روز ۴۵

بافت کلیه حیوان در پایان روز ۴۵ تجمع تعداد زیادی از سلول‌های مونوکلنار التهابی در اطراف آرتریول‌ها و ونول‌های کلیوی را نمایش داد (شکل ۵).

mg/kg نیز به خوبی تحمل شد. اما با توجه NOEL ذکر شده برای حیوانات ماده در دوز های کمتر از ۷۰ mg/kg توصیه اکید بر مصرف کوتاه مدت و محدود آن در زنانی است که قصد باردار شدن نداشته باشند و در همان زمان تحت تجویز داروی دیگری نیز نباشند تا حتی المقدور از پاسخ های احتمالی عضوی پیشگیری گردد. مطالعه در مورد مکانیسم سمیت عضوی عصاره چای کوهی در اندام های کبد، کلیه و طحال و همچنین اطمینان از سلامت آن بر اندام های جنسی و قابلیت باروری جهت مطالعات آتی بر روی عصاره گیاه چای کوهی اکیدا توصیه می گردد.

قدردانی و تشکر

این پژوهش به عنوان طرح تحقیقاتی مصوب واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی مورد حمایت مالی قرار گرفت. از همکاری خانم دکتر فائزه منجی و جناب آقای دکتر صالحی سورمقی و بابت جمع آوری گیاه و تهیه عصاره هیدروالکلی و هر بار بوم دانشکده داروسازی دانشگاه آزاد اسلامی بدین وسیله قدردانی می شود.

از آنجایی که یکی از اندیکاسیون های جدید مصرف این گیاه مصرف جهت کنترل درد و التهاب ناشی از دیسمنوره ذکر شده است (۹) و در تحقیق اخیر دیگری کارایی آن در کنترل تخمدان پلی کیستیک پیشنهاد گردیده است (۱۴)، حساسیت زیادی در خصوص بی خطر بودن مصرف این ترکیب در سنین باروری خانم ها وجود دارد که می تواند یک سوال جدی و مهم از دیدگاه سم شناسی باشد. اخیرا نیز طی یک مطالعه حیوانی دیگر مصرف چای کوهی در دوران بارداری و همزمان با دوران ارگانوژنیز (اندام زایی) نشان از بروز ناهنجاری های مادرزادی و بروز اختلالات رشد و تکامل جنین داشت (۱۵). نکته حائز اهمیت دیگر در این خصوص تغییر در ساختار فیتوشیمیایی گیاه بر اساس منطقه کشت شده است (۱۶، ۱۷) که ضرورت تعیین افتراقی اجزا سمی گیاه را با هدف بهره برداری از فراکسیون های دارای اثرات درمانی آن به صورت مستمر و طی مطالعات تکمیلی دیگر مطرح می سازد. با توجه به شواهد و علایم ثبت شده در این مطالعه و تحقیقات قبلی به جز سمیت جنینی (۱۵) و تاثیرات برگشت پذیر بافتی بر کبد، کلیه و طحال موش سوری ماده این گیاه عملا فاقد پتانسیل سمیت قابل توجه دیگری بود و تا دوز ۱۰۰۰

REFERENCES

1. Ramezani M, Hassanzadeh MK, Safdarabadi DM. Volatile constituents of *Stachys lavandulifolia* Vahl growing in Iran. *Chem Res Commun* 2002;15:20-23.
2. Skaltsa HD, Mavrommati A, Constantinidis T. A chemotaxonomic investigation of volatile constituents in *Stachys* subsect: Swainsonianae (Labiatae). *Phytochemistry* 2001;57:235-44.
3. Rabbani M, Sajjadi SE, Jalali A. Hydroalcohol extract and fractions of *Stachys lavandulifolia* Vahl: effects on spontaneous motor activity and elevated plus-maze behaviour. *Phytother Res* 2005;19:854-58.
4. Jassbi AR, Miri R, Asadollahi M, Javanmardi N, Firuzi O. Cytotoxic, antioxidant and antimicrobial effects of nine species of woundwort (*Stachys*) plants. *Pharm Biol* 2014;52:62-67.
5. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Mahdavi MR, Rahimi F. Antimicrobial studies on extracts of four species of *stachys*. *Indian J Pharm Sci* 2008; 70:403-406.
6. Khanavi M, Sharifzadeh M, Hadjiakhoondi A, Shafiee A. Phytochemical investigation and anti-inflammatory activity of aerial parts of *Stachys byzantina* C. Koch. *J Ethnopharmacol* 2005;97:463-68.
7. Rabbani M, Sajjadi SE, Zarei HR. Anxiolytic effects of *Stachys lavandulifolia* Vahl on the elevated plus-maze model of anxiety in mice. *J Ethnopharmacol* 2003;89:271-76.
8. Hajhashemi V, Ghannadi A, Sedighifar S. Analgesic and antiinflammatory properties of the hydroalcoholic, polyphenolic and boiled extracts of *Stachys lavandulifolia*. *Res Pharm Sci* 2011; 6: 123-28.
9. Jenabia E, Asltoghiri M, Hajiloomohajeran M, Torkamani M. Effect of *Stachys lavandulifolia* on fatigue, nausea and vomiting associated with primary dysmenorrheal. *Procedia Social and Behavioral Sciences* 2012;31:124-28.
10. Monji F, Hossein Tehrani H, Halvaei Z, Arbabi Bidgoli S. Acute and subchronic toxicity assessment of the hydroalcoholic extract of *Stachys lavandulifolia* in mice. *Acta Med Iran* 2011;49:769-75.
11. Delazar A, Delnavazi MR, Nahar L, Moghadam SB, Mojarab M, Gupta A, et al. Lavandulifolioside B: a new phenylethanoid glycoside from the aerial parts of *Stachys lavandulifolia* Vahl. *Nat Prod Res* 2011;25:8-16.
12. Rahzani K, Malekirad AA, Zeraatpishe A, Hosseini N, Seify SM, Abdollahi M. Anti-oxidative stress activity of *Stachys lavandulifolia* aqueous extract in human. *Cell J* 2013;14:314-17.

13. Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Comment on: anti-oxidative stress activity of *Stachys lavandulifolia* aqueous extract in humans. *Cell J* 2013;15:272-73.
14. Jalilian N, Modarresi M, Rezaie M, Ghaderi L, Bozorgmanesh M. Phytotherapeutic management of polycystic ovary syndrome: role of aerial parts of wood betony (*Stachys lavandulifolia*). *Phytother Res* 2013; 27: 1708-13.
15. Golshan-Iranpour F, Jafarzadeh L, Asgari A. Teratogenic effects of hydroalcoholic extract of *Stachys lavandulifolia* Vahl on the skeletal system and fetal growth in Balb/c mice. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2012; 14: 21-29. [In Persian]
16. Pirbalouti AG, Mohammadi M, Rahimmalek M. Phytochemical composition of the essential oil of different populations of *Stachys lavandulifolia* Vahl. *Asian Pac J Trop Biomed* 2013;3:123-28.
17. Aghaei Y, Hossein Mirjalili M, Nazeri V. Chemical diversity among the essential oils of wild populations of *Stachys lavandulifolia* VAHL (Lamiaceae) from Iran. *Chem Biodivers* 2013;10:262-73.

Archive of SID