

آثارمهارى كور كومين، لاوسون و زنجبيل بر روى خيز پنجه ناشى از كائولين در موش صحرايى

محمد خاکساری^۱، سپیده نیکخوا^۲، افخم امیری^۲

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 کائولین 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 کائولین ۴% به داخل کف پنجه ایجاد شد. کورکومین با غلظت های ۵ و ۱۰، لاوسون با غلظت های ۱۰ و ۲۰ میکرومول، زنجبیل با دوزهای ۵ و ۲۰ و ایبوپروفن با دوز ۱۲ میلی گرم در کیلوگرم به صورت s.c فوراً بعد از تزریق کائولین مصرف شدند. میزان خیز التهابی با اندازه گیری تغییرات حجم پنجه به روش پلتیسمومتری و محتوای رنگ آبی ایوانز (Evans blue) خارج عروقی در پنجه ملتهب و مقایسه آن با پنجه کنترل در چهار ساعت بعد از تزریق کائولین تعیین شد.

یافته ها: نتایج نشان داد که تزریق کائولین با غلظت ۴ درصد، حجم پنجه را به میزان 0.06 ± 0.36 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 ۱۰ و ۲۰ میکرومول لاوسون نیز این افزایش حجم پنجه را به ترتیب به میزان ۷۲ درصد 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 درصد و ۴۴/۸ درصد کاهش دادند ($P < 0.01$). اثر ضد التهابی ایبوپروفن بر روی این خیز التهابی متشابه با آثار کورکومین و لاوسون است، اما بیشتر از اثر زنجبیل است ($P < 0.05$). علاوه بر این تزریق کائولین ۴% محتوای رنگ آبی ایوانز خارج عروقی را به میزان ۳۷ درصد افزایش می دهد که فقط به وسیله دوزهای اندک و زیاد زنجبیل به ترتیب به میزان ۳۰/۷ درصد و ۳۳/۳ درصد کاهش می یابد.

نتیجه گیری: این نتایج پیشنهاد می کنند که کورکومین، لاوسون و زنجبیل خیز التهابی ناشی از تزریق کائولین را مهار

۱- دانشیار، و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
۲- پزشک عمومی - دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

می کنند، که اثر مهار کورکومین و لاوسون قابل مقایسه با اثر ایبوپورفن است، هم چنین زنجبیل نشت پروتئین از عروق را نیز کاهش داد.

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

مقدمه

التهاب، پاسخ بافت زنده به آسیب است که ویژگی همه بیماری های مفاصل است [۱ دانشور] هم چنین تجمع موضعی مایع، یا خیز، یکی از ویژگی های بارز التهاب حاد است و در بیماری های التهابی از قبیل ورم مفاصل، اسم، کهیر و استئوآرتریتس، ممانعت از تشکیل خیز، برای درمان این بیمار ها مفید است [۲ دانشور]. میانجی های یاخته ای که مفاصل را ملتهب می کنند و خیز ایجاد می کنند، شامل هیستامین، سروتونین، کینین ها، سیتوکین ها، کمپلمان ها، ایکوزانوئیدها، ماده P، اکسید نیتریک (NO)، پپتید وابسته به ژن کلسی تونین (CGRP) هستند، که از یاخته های بافت میزبان رها می شوند و وجود آن ها برای پیدایش التهاب حاد ضروری است [۳، ۱ دانشور].

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 بیماری ها استفاده می شود. کورکومین (*Curcumin*) با فرمول $C_{21}H_{20}O_6$ جزو فعال اصلی جدا شده از این زردچوبه است و ۶٪ آن را شامل می شود و همین کورکومین پیگمان زرد در زردچوبه است. زردچوبه به عنوان ادویه محافظ کاغذ و رنگ زرد نیز بکار برده می شود [۷ پایان نامه]. مصرف موضعی پماد کورکومین در درمان سرطان موثر است، به طوری که مصرف موضعی آن کاهش درد و کاهش خارش را برای بیماران سرطانی موجب شده

است [۸ پایان نامه]. اثرات محافظتی کورکومین بر ضد آسیب های ناشی از تشعشع گاما نیز به اثبات رسیده است [۹ پایان نامه]. زردچوبه به عنوان محرک دستگاه گوارش، تسکین دهنده درد دندان، رفع کننده عطش زیاد، رفع کننده لکه های صورت و زیاد کننده ادرار و تسریع کننده التیام زخم ها شناخته شده است [۱۰ پایان نامه]. هم چنین گزارش شده است که کورکومین خیز التهابی پنجه ناشی از کاراگینین را در موش صحرایی کاهش می دهد [۳۲ پایان نامه].

حنا، گیاهی سنتی و قدیمی است که بسیاری از مردم دنیا آن را مورد استفاده قرار می دهند، این گیاه در فارسی به نام حنا، در عربی به نام های حنا الهنا، رفون، القطب و در انگلیسی به نام *Henna* مشهور است. [۱۱ و ۱۲ پایان نامه]. یکی از اجزای شناخته شده این گیاه که در برگ های آن وجود دارد، لاوسون [*Lawsonia*، ۲- هیدروکسی ۱ و ۴ نفتوکینون] است، این ماده رنگی و قابل تبلور با وزن مولکولی ۱۷۴/۱۵ با غلظت ۲ در هزار است، این ماده مشابه ترکیب شیمیایی ۲- هیدروکسی - آلفا تفتوکینون بوده [۱۲ پایان نامه] و سمیت آن بسیار اندک است [۱۱ پایان نامه]. لاوسون در آزمایشگاه نیز ساخته شده است، و بلورهای آن را مقابل هوا به رنگ قرمز در می آیند [۱۱ پایان نامه]. برخی از خواص شناخته شده لاوسون عبارتند از: خاصیت آنتی بیوتیکی علیه بسیاری از باکتری های گرم مثبت و گرم

مقوی، بادشکن و ضد اسکوربوت نیز استفاده می شود [۶] پایان نامه]. اخیراً تعدادی اندک گزارش وجود دارد که زنجبیل چینی مانند داروهای غیراستروئیدی (NSAID) ضد ورم بوده و در درمان آرتрит (ورم مفاصل) و هم چنین دردهای روماتیسمی مفید و موثر است، اما برخلاف داروهای NSAID اثر جانبی بر روی معده ندارد [۲۶] پایان نامه]. اثر ضد دردی نیز برای زنجبیل گزارش شده است [۲۹] پایان نامه].

از آنجایی که تجربه چند دهه اخیر نشان داده است که داروهای صنایع 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 نمی شوند و در صنعت داروسازی به طور ریشه ای نیازمند به این مواد می باشیم، استفاده از منابع گیاهان دارویی داخلی یکی از راه های کاهش این نیاز است؛ از سوی دیگر در پژوهش های قبلی ما ثابت نمودیم که پماد گیاهی فاندرومول (ساخت داخل کشور) که در درمان زخم های سوختگی درجه ۳ مفید است، دارای اثرات ضدالتهابی قوی نیز می باشد (مجله یزد)، از آنجایی که دو ماده اصلی در این پماد گیاهی حنا و زردچوبه است و ماده موثره در حنا لاوسون و در زردچوبه کورکومین است که در فوق بیان شد که دارای اثر ضدالتهابی می باشند؛ بنابراین در پژوهش حاضر ما این فرضیه را مورد آزمون قرار دادیم که شاید اثرات ضدالتهابی این پماد

منفی [۱۱ و ۱۳] پایان نامه]، کند کردن ضربان قلب با افزایش دامنه انقباضی آن [۱۱] پایان نامه]، کاهش حرکات دودی روده و مهار اسهال [۱۱] پایان نامه]، اثر ضدتوموری در موش صحرایی [۱۱] پایان نامه]، اثر قارچ کشی قوی به ویژه بر علیه قارچ های مولد کچلی [۱۱] پایان نامه]، اثر ضدالتهابی در موش ها [۱۴] پایان نامه]، خاصیت ضدسلی آن در حیوان های آزمایشگاهی [۱۵] پایان نامه]، خاصیت تب بری و کاهش دمای بدن و تسکین درد [۱۴] پایان نامه]، حفاظت از کبد علیه سمومی مانند تتراکلرید کربن [۱۷] پایان نامه] و جلوگیری از عملکرد آنزیم رتروویرال ترانس کریپتاز [۱۸] پایان نامه]، مهار داسی شکل شدن گلبول های قرمز در محیط آزمایشگاه

[۱۹] پایان نامه]، درمان آکنه، رفع گال، درمان جذام، درمان شوره سر، تقویت کننده مو، رفع خارش، رفع سوختگی ناشی از آتش، بهبود زخم، رفع زخم های دهان، درمان برونشیت و نرم کردن سینه، جلوگیری از عرق دست و پا و رفع بوی ناپسند آن [۱۲] پایان نامه]، رفع آگزما [۱۱] پایان نامه]، علاوه بر این گزارش شده است که حنا دارای خاصیت ضدالتهابی بر روی خیز پنجه ایجاد شده توسط کاراگینین، دکستران، هیستامین، سروتونین، برادی کینین داشته که این اثر آن احتمالاً در ارتباط با لاوسون می باشد [۲۸] پایان نامه].

زنجبیل، از ریزوم های خشک شده گیاهی به نام *Zingiber officinalis* از تیره زنجبیل به دست می آید [۶] پایان نامه]. زنجبیل دارای بوی معطر و مطبوع بوده و طبعش گرم می باشد و امروزه بیشتر به عنوان داروی مطبوع کننده فراورده های دارویی و غذایی به کار می رود و به عنوان

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
سال اول - جلد ۲ - شماره اول
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 آن ها با اثر ایبوپروفن به عنوان داروی ضدالتهاب استاندارد مقایسه شد.

مواد و روش ها

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

روش ایجاد و اندازه گیری خیز التهابی پنجه:

برای ایجاد خیز التهابی، پس از القای بیهوشی خفیف با اتر، ۰/۱ میلی لیتر از سوسپانسیون کائولین ۴٪ به داخل کف پای راست حیوان به طریق زیر پوستی تزریق شد و به پای چپ حیوان همین حجم سرم فیزیولوژی (۰/۱ میلی لیتر) تزریق شد (منبع مقاله مجله دانشور). خیز التهابی پنجه به وسیله دو روش اندازه گیری شد، الف - روش پلتیسومتری مایع، که در این روش با اندازه گیری حجم هر دو پنجه حیوان قبل از تزریق کائولین و چهار ساعت بعد از آن، 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 (Sima, Co, Uk, Evans blue) به میزان ۲۵ میلی گرم در کیلوگرم و نیم ساعت قبل از کشتن حیوان ها به داخل ورید

فمورال تزریق و سپس به روش رنگ سنجی، میزان آن در موضع التهاب که شاخص خروج پروتئین ها از عروق است، اندازه گیری شد (مجله یزد).

مواد شیمیایی مصرفی و

غلظت آنها: کورکومین (Sima, Co, Uk, Curcumin) با غلظت های ۵ و ۱۰ میکرومول، لاوسون (Sima, Co, Uk, Lawson) با غلظت های ۲۰ و ۴۰ میکرومول، زنجبیل چینی (خریداری شده از عطاری) با دوز ۵ و ۲۰ میلی گرم در کیلوگرم و ایبوپروفن (Sima, Co, Uk) با دوز ۱۲ میلی گرم در کیلوگرم به طریق زیرپوستی و بالافاصله بعد از تزریق کائولین مصرف شدند. علاوه بر این روغن آفتابگردان به عنوان حلال کورکومین و لاوسون، آب مقطر به عنوان حلال زنجبیل و الکل به عنوان حلال ایبوپروفن، هم حجم مواد شیمیایی مصرفی فوق به صورت زیر پوستی تزریق شدند.

گروه های آزمایشی:

حیوان ها به طریق تصادفی به ۱۱ گروه تقسیم شدند که تعداد حیوان ها در هر گروه ۱۰-۸ سر بود. "گروه I" یا گروه کائولین (کنترل) که به پنجه راست کائولین و پنجه چپ سرم فیزیولوژی تزریق و به روش های بیان شده فوق خیز پنجه در آن اندازه گیری شد، "گروه های II، III و IV" یا گروه های Sham که هم حجم مواد شیمیایی مصرفی به ترتیب به آنها روغن آفتاب گردان، آب مقطر و الکل تزریق شد. "گروه های V و VI" یا گروه های که به ترتیب غلظت اندک (۵ μmol) و غلظت زیاد (۱۰ μmol) کورکومین تزریق شد. گروه های "VII و VIII" یا گروه های لاوسون، که به ترتیب غلظت اندک (۲۰ μmol) و غلظت زیاد (۴۰ μmol) لاوسون تزریق شد. گروه

نمودار اختلاف معنی دار آماری بین اثر ایبوپروفن با کورکومین و لاوسون نشان نمی دهد.

های "IX و X" که دو دوز متفاوت زنجبیل (به ترتیب ۵ و ۱۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن حیوان) به آنها تزریق شد. "گروه XI" با گروه ایبوپروفن که دوز ۱۲ میلی گرم در کیلوگرم ایبوپروفن به آن تزریق شد.

روش آماری: داده های جمع آوری شده به صورت Mean-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 آزمون 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 ۱، اثر غلظت های مختلف کورکومین و لاوسون را بر روی افزایش حجم پنجه ملتهب نشان می دهد. تزریق کائولین حجم پنجه را به میزان ml ۰/۳۶۰/۰۶ که هم غلظت $5 \mu\text{mol}$ کورکومین (۰/۱۱۰/۰۱۳) و هم غلظت $10 \mu\text{mol}$ (۰/۱۲۰/۰۰۳) آن به طور معنی داری این افزایش حجم پنجه ناشی از کائولین را مهار نموده است ($P < 0/001$). غلظت $10 \mu\text{mol}$ لاوسون (۰/۱۰۰/۰۰۴) و غلظت $20 \mu\text{mol}$ (۰/۱۲۰/۰۰۵) 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 لاوسون در مقایسه با گروه sham (۰/۳۹۰/۰۳۷) که روغن آفتاب گردان مصرف کرده است، کاهش حجم پنجه را نشان می دهند ($P < 0/001$). هم چنین این

نمودار ۱: نمایش اثر غلظت های مختلف مواد مختلف بر روی افزایش پنجه ناشی از کائولین (K) و مقایسه اثر آنها با ایبوپروفن (I)، C_1 و C_2 ، به ترتیب غلظت های ۵ و ۱۰ میکرومول کورکومین، L_1 و L_2 ، به ترتیب غلظت های ۱۰ و ۲۰ میکرومول لاوسون. Sham، حلال کورکومین و لاوسون. ***: اختلاف معنی دار بین مواد با گروه کنترل (کائولین و گروه sham با $P < 0/001$).

اثر دوزهای مختلف زنجبیل بر روی افزایش حجم پنجه ناشی از کائولین در نمودار ۲ نشان داده است. اثر دوز 5mg/kg زنجبیل (۰/۲۲۰/۰۰۵) فقط در مقایسه با گروه کائولین معنی دار است ($P < 0/001$)، در حالی که اثر دوز 20mg/kg زنجبیل (۰/۲۰۰/۰۱۵) هم در مقایسه با گروه حلال (۰/۳۱۰/۰۰۴، $P < 0/05$) و هم در مقایسه با گروه کائولین ($P < 0/01$) معنی دار است. اثر کاهش ایبوپروفن بر روی حجم پنجه (۰/۱۱۰/۰۰۴) دارای اختلاف معنی دار با اثر هر دو دوز مصرفی زنجبیل است.

ملتهب ناشی از کائولین (K) و مقایسه اثر آنها با ایوپروفن (I).
 C_1 و C_2 ، به ترتیب غلظت های ۵ و ۱۰ میکرومول کورکومین،
 L_1 و L_2 ، به ترتیب غلظت های ۱۰ و ۲۰ میکرومول لاوسون.
Sham، حلال کورکومین و لاوسون. a و b، به ترتیب اختلاف
معنی دار ایوپروفن با کائولین و غلظت اندک کورکومین
* $P < 0/05$ ، *** $P < 0/01$.

نمودار ۴، اثر دوزهای مختلف
زنجبیل را بر روی محتوای رنگ
آبی ایوانز خارج عروقی در
پنجه ملتهب ناشی از تزریق
کائولین نشان می دهد. هم دوز
۵ میلی گرم در کیلوگرم
(۱/۵۸۰۰/۰۷) و هم دوز ۲۰ میلی
گرم در کیلوگرم زنجبیل
(۱/۵۲۰۰/۱۵) به طور معنی داری
محتوای رنگ آبی ایوانز را در
مقایسه با کائولین، Sham و
ایوپروفن 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 کائولین (K) و مقایسه اثر آنها با ایوپروفن (I). Z_1 و Z_2 ،
به ترتیب غلظت های ۵ و ۲۰ میکروگرم در کیلوگرم زنجبیل.
Sham، حلال زنجبیل. a و b، به ترتیب اختلاف معنی دار دوز
اندک و دوز زیاد زنجبیل با کائولین، حلال و ایوپروفن است.
* $P < 0/05$ ، *** $P < 0/01$.

بحث

پماد گیاهی فاندرومول که یک
ترکیب صدرد گیاهی و ساخت
داخل کشور است، در مطالعات
قبلی ثابت شده است که دارای
اثر ضدالتهابی بر روی خیز
ناشی از سوختگی نر موش صحرائی
است (مجله یزد)، و از آنجایی
که دو ماده اصلی این پماد

نمودار ۲: نمایش اثر دوزهای مختلف زنجبیل بر روی
افزایش حجم پنجه ناشی از کائولین (K) و مقایسه اثر آنها با
ایوپروفن (I). Z_1 و Z_2 ، به ترتیب غلظت های ۵ و ۲۰ میکروگرم
در کیلوگرم زنجبیل. Sham، حلال زنجبیل. a، اختلاف معنی
دار دوز اندک زنجبیل و کائولین. D و e، به ترتیب اختلاف
معنی دار ایوپروفن به ترتیب با دوزهای اندک و زیاد زنجبیل
* $P < 0/05$ ، ** $P < 0/01$.

ب- نتایج حاصل از
اندازه گیری رنگ آبی
ایوانز در پنجه ملتهب:
مقایسه اثر دوزهای مختلف
کورکومین و لاوسون بر روی
محتوای رنگ آبی ایوانز خارج
عروقی در نمودار ۳ نشان داده
شده است. تزریق کائولین مقدار
رنگ آبی ایوانز خارج عروقی را
در پنجه ملتهب به میزان
 $2/2800/15 \mu\text{g}/100\text{mg tissue}$ افزایش می
دهد. محتوای رنگ آبی ایوانز
در گروه sham نیز $2/0300/14$
است، که هیچ کدام از غلظت های
مصرفی کورکومین و لاوسون اثر
مهار بر روی محتوای رنگ در
مقایسه با گروه کائولین و
کنترل ندارند. محتوای رنگ آبی
ایوانز در گروه ایوپروفن
($2/900/025$) دارای اختلاف معنی
دار با اثر غلظت اندک
کورکومین ($2/3500/13$ ، $P < 0/05$) و
گروه کائولین ($P < 0/001$) است.

نمودار ۳: نمایش اثر غلظت های مواد مختلف زنجبیل بر
روی محتوای رنگ آبی ایوانز (E.B) خارج عروقی در پنجه

پنجه توسط کائولین را به میزان ۶۹/۴ درصد مهار می کند. اثر مهاری فوق بیانگر این است که کورکومین موجود در زردچوبه در مهار التهاب ناشی از پماد گیاهی فاندربول نقش دارد. سازوکارهای احتمالی که از طریق آنها کورکومین اثر ضدالتهابی را اعمال نموده است، عبارتند از: اثر مهاری بر روی فعالیت آنزیم لیبواکسیژناز و بدنبال کاهش لوکوترین ها [۷ بیان نامه]، مهار پروتئین کیناز C به عنوان یک واسطه گر التهاب [۶۹ بیان نامه]، کاهش تولید ایکوزانوئیدهای پروستاگلاندین و خنثی سازی رادیکالهای آزاد اکسیژن [۳۳ بیان نامه]. نتایج حاصل از این مطالعه با نتایج مطالعات پژوهشگران دیگر که نشان داده اند، کورکومین دارای اثر ضدالتهابی در خیز پنجه ناشی از کاراگینین [۳۲ و ۳۳ بیان نامه]، مهار التهاب اپیدرم ناشی از اسید آراشیدونیک در گوش خرگوش [۷ بیان نامه] و مهار التهاب ناشی از NO [۷۱، ۷۳، ۷۴ بیان نامه] هست، موافق است.

در مقایسه ای که بین اثر ضدالتهابی کورکومین و ایبوپروفن انجام شد، آشکار گردید که اثر مهاری کورکومین روی افزایش حجم پنجه با اثر مهاری 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

زردچوبه و حنا می باشد. با توجه به بیان فوق در پژوهش حاضر اثر ضدالتهابی ماده موثره در زردچوبه یعنی کورکومین و ماده موثره در حنا یعنی لاوسون بر روی خیز ناشی از کائولین در موش صحرایی بررسی شد و این اثر با اثر ضدالتهابی یک داروی NSAID به نام ایبوپروفن مقایسه شد، همراه با این بررسی، با توجه به گزارش های 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٪ 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 که شاخصی از نشست پروتئین (آلبومین) به خارج از عروق است نیز نتیجه گیری می شود که کائولین ۴٪ علاوه بر این کهع حجم پنجه را افزایش می دهد، نشست پروتئین را نیز به میزان مناسبی افزایش می دهد. نتایج حاصل از این مرحله آزمایش تأییدی برای مطالعات قبلی راجع به نقش کائولین در ایجاد خیز التهابی است [مجله دانشور، مقاله ۱۹ دانشور] کائولین احتمالاً از طریق گشاد کردن عروق و افزایش جریان خون در موضع [۱۹ دانشور]، از طریق رهایش میانجی های دخیل در التهاب [۱۸ و ۲۴ دانشور]، 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

بیشتر از فعالیت ضدالتهابی ایندومتاسین است.

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٪ مهار می کنند، که اختلاف معنی دار آماری بین اثرات مهاری آن ها با اثرات مهاری 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 کاراگینین، دکستران،

هیستامین، سروتونین و برادی کینین هستند [۱۴ و ۲۸ پایان نامه]. هم چنین گزارش شده است که لاوسون کلسیم داخل یاخته ای را افزایش می دهد [۲۵ دانشورا]، لذا این احتمال قابل طرح است که شاید لاوسون 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 صدرصدر این ادعا استفاده از یونوفورهای کلسیم، مسددهای کانال کلسیم و آنتاگونیست های کالمودولین در حضور لاوسون پیشنهاد می شود. در مقایسه ای که بین اثر ضدالتهابی لاوسون با ایبوپروفن انجام شد اختلاف معنی دار بین آنها مشاهده نشد؛ بنابراین همان توجیه احتمالی مطرح شده برای کورکومین برای لاوسون نیز قابل بیان است.

یافته های بخش دیگر مطالعه نشان داد که دوز اندک زنجبیل و دوز زیاد آن به ترتیب ۳۸/۸ درصد و ۴۴/۸ درصد افزایش حجم پنجه ایجاد می کند به وسیله کائولین را کاهش می دهند. که این اثر

ضدالتهابی آن ها هم کمتر از اثر ضدالتهابی کورکومین و لاوسون است 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 غیر استروئیدی دارای خاصیت ضدآرتیتری بوده و ورم مفاصل را و به دنبال آن دردهای روماتیسمی را کاهش می دهد [۲۶ پایان نامه]. راجع به سازوکار احتمالی عمل 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 سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز مطرح است [۳۵ پایان نامه]، البته چون اثر ایبوپروفن که مهار کننده سیکلواکسیژناز است؛ بیشتر از اثر زنجبیل است، 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 کائولین افزایش یافته بود، فقط به وسیله دوزهای اندک و زیاد زنجبیل به ترتیب به میزان ۳۰/۷ درصد و ۳۳/۳ درصد مهار شد، که این اثر مهاری دارای اختلاف معنی دار با اثرات مشاهده شده برای کورکومین، لاوسون و ایبوپروفن است. این یافته بیانگر این 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

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

منابع

- [۱] خاکساری م و همکاران. درمان خیز پنجه ناشی از کائولین به وسیله تری فلوپرازین در موش صحرایی. فصلنامه دانشور، ۱۳۷۹، سال هفتم، شماره ۲۷، صفحات: ۴۷-۵۶.
- [۲] خاکساری م و همکاران. 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.
- [۳] حیدری م ر و همکاران. بررسی اثر ضدردی عصاره هیدروالکلی زنجبیل و فلفل سیاه به روش tail-flick در موش مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۷۶، شماره ۳، صفحات: ۱۱۳-۱۰۷.
- [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: ۳۵۸-۳۵۲.
- [۶] شاهی م. زردچوبه، مجله باغبان، ۱۳۶۲، شماره ۴، صفحات ۳۶-۳۴.
- [۷] صمصام شریعت ه. تجزیه و شناسایی مواد دارویی گیاهی به روش میکروسکوپ و کروماتوگرافی، انتشارات مشعل،

وجود دارد، به طوری که کورکومین لاوسون 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 [مجله یزد] 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 در میان بافت اندازه گیری شده است، شاید تغییرات در جریان لنف و تغییرات در برداشت پروتئین از میان بافت، مسئول این گوناگونی در محتوای آب و محتوای پروتئین باشد. در مجموع پژوهش حاضر نشان داد که کورکومین (ماده موثره در زردچوبه) و لاوسون (ماده موثره در حنا) خیز التهابی حاد ناشی از کائولین را مهار می کنند و این اثر ضدالتهابی آن ها با اثر ایبوپروفن قابل مقایسه است. علاوه بر این زنجبیل اگرچه اثر مهاری آن بر روی تجمع مایع در بافت ملتهب کمتر از کورکومین، لاوسون و ایبوپروفن است، اما تنها ماده موثره برای مهار خروج نشت پروتئین از عروق است، 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.

تشکر و قدردانی

[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 م.ج. ابداع روش های درمانی بیماری اریتروملایجا با حنا و عرق نعنا. مجله دانشجو و پژوهش علوم پزشکی شیراز، ۱۳۷۵، سال چهارم، شماره ۳، صفحات ۷-۳.

[10] Abraham SK, Sarmal, 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 hepatoprotective 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 capsaicin and curcumin. *Mol cell Biochem*, 1997; 169 (): 125-134.

[14] Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of ginger (*Zingiber Officinale* Rosc) and fenugreek (*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 synthase 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 Concer Lab, USA*, 1995; 96(1): 23-29.

[17] Chang H, Suzuka SE. Lawsonia (2.04-1,4-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 cucumin on in vitro lipooxygenase and cyclo oxygenase activities in mouse epidermis. *Cancer Res.* 1991; 51(3): 813-819.

[21] Khoshbaten A, Ferrill WR. Responses. *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.

- [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*. 1993; 84(6): 581-584.
- [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] Sreejayon, Rao MNA. Nitric oxid scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol*. 1997; 49(1): 105-107.

Inhibitory effects of curcumin, lawsonia, and ginger on kaolin induced paw edema in the rat

M.Khaksari⁽¹⁾, S. Nikkhoo⁽¹⁾, A.Ameri⁽¹⁾

1- Department of Physiology, Rafsanjan Medical Faculty, Rafsanjan, Iran.

Background: Curcumin is yellow pigment of tumeric, and, that is extracted from it lawsonia (2-hydroxy 1,4 naphtoquinon) is a natural product and it is extracted from henna. Ginger is a dried rhizomes gained from a plant called zingiber officinalea, which is extracted from the family of ginger.

Material and Methods: This experimental study performed on adult male rats. Acute inflammatory edema was induced by intraplantar injection of 0.1ml of 4%kaolin. Various concentrations of curcumin 5,10 μ mol, Lowsonia 10,20 μ mol, ginger 5,20 mg/kg and ibuprofen 12mg/kg given S.C. immediately after kaolin injection. Paw edema assessed by calculation of volume changes and by extravasation of Evans blue dye in test group compared to the control, 4 hours after kaolin injection.

Results: The results showed that 4% kaolin increased paw volume by 0.36 ± 0.06 ml, which was significantly inhibited by curcumin 69.4% at both concentrations ($P<0.001$). Lawosonia also had significantly inhibitory effect on increased paw volume, by 72% and 66% at 10 and 20 μ mol respectively ($P<0.001$). The paw volume was significantly reduced, 38.8%, and 44.8% by giner at 5 and 20mg/kg respectively ($P<0.01$). No significant difference were found between inhibitory effects of ibuprofen and curcumin or lawsonia, but the effects of ibuprofen was found to more than ginger ($P<0.05$). Kaolin injection also induce 237% increase in Evans blue extravasation, which was reduced only by ginger 30.7% and 33.3% at low and high doseses respectively.

Conclusion: These data suggest that, curcumin, Lawsonia, and ginger can inhibit kaolin-induced inflammatory edema, so that, the effects of curcumin and lawsonia are comparable to ibuprofen. Ginger also reduced protein leakage from vessels.

Keyword: Curcumin, Lawsonia, Ginger, Paw edema, Acute inflammation

