ORIGINAL ARTICLE

The Hepatotoxic Effects of Stachys Lavandulifolia Vahl on Wistar Rat

Afshin Taghikhani[1],
Roya Ansarisamani[2],
Hamid Afrogh[3],
Najmeh Shahinfard[4],
Furuzan Ganji[5],
Azam Asgari[6],
Fatemeh Taji[7],
Marziyeh Rahimi[4],
Samira Asgharzadeh[2],
Mahmoud Rafieian-kopaei [8]

[1] Department of Internal Medicine, Medical Plants Research Center, Faculty of Medicine, Sharkord Univirsity of Medical Sciences, Shahrkord, Iran
[2] Medical Plants Research Center, Shahrkord Univirsity of Medical Sciences, Shahrkord, Iran
[3] General Practitioner
[4] Department of Midwifery, Medical Plants Research Center, Shahrkord Univirsity of Medical Sciences, Shahrkord, Iran
[5] Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Shahrkord Univirsity of Medical Sciences, Shahrkord, Iran
[6] Ph.D Student of Physiology, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran
[7] Ph.D Student of Genesis, Tarbiat Moalem University, Tehran, Iran
[8] Department of Pharmacology, Medical Plants Research Center, Faculty of Medicine, Sharkord Univirsity of Medical Sciences, Shahrkord, Iran

(Received August 14, 2011 ; Accepted February 20, 2012)

Abstract

Background and purpose: *Stachys lavandulifolia* is a plant commonly used for many diseases. But so far there is no report indicating its toxicity. The aim of this study was to investigate the probable hepatoxicity of *S. lavandulifolia* extract on Wistar rats.

Materials and methods: In this experimental study, 100 Wistar rats (about 250gr, 8-12 weeks old) were randomly divided into 10 groups (8 groups as case and 2 groups as control). They were intraperitoneally injected with *S. lavandulifolia* extract with doses of 50, 100, 150 and 200mg/kg per day for 28 days. Afterwards, the serum parameters level (ALP, AST, ALT) and pathological samples were evaluated and compared in four case group and one control group after 28 days and other groups after one month.

Results: On the first month there was significant increase on AST level only in 200mg/kg dose while ALP level significantly increased in all doses ($P<0.05$). There was no significant difference among all doses regarding their effects on the increase of liver enzymes ($P>0.05$). On the second month, the changes in liver enzymes were almost the same as first month, except 150mg/kg dose that significantly increased the AST level compared to control group and also this dose significantly increased the ALP level compared to 100mg/kg dose ($P<0.05$). In examining liver samples obtained from rats in the first and second months, necrotic inflammatory reactions and fibrotic lesions significantly increased compared to control group ($P<0.001$). In the first month we also found that there was significant difference between higher doses (150 and 200mg/kg) and lower doses (50 and 100mg/kg) regarding their effects on hepatic lesion ($P<0.05$).

Conclusion: Since the extract of *S. lavandulifolia* causes toxicity it should be consumed with caution in people with underlying cholestatic diseases.

Keywords: Wistar rat, toxicity, S*tachys lavandulifolia* vahl, alcoholic extract

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(88): 81-87 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم شماره ۸۸ اردیبهشت سال ۱۳۹۱ (۸۷-۸۱)

بررسی سمیت عصاره هیدروالکلی چای کوهی (Stachys lavandulifolia Vahl) بر کبد موش صحرایی

افشین تقی خانی[۱]
رویا انصاری سامانی[۲]
حمید افروغ[۳]
نجمه شاهین فرد[۴]
فروزان گنجی[۵]
اعظم عسگری[۶]
فاطمه تاجی[۷]
مرضیه رحیمی[۴]
سمیرا اصغرزاده[۲]
محمود رفیعیان کوپائی[۸]

چکیده

سابقه و هدف: چای کوهی (Stachys lavandulifolia vahl) گیاهی است که به‌طور شایع توسط مردم برای درمان بیماری‌های مختلف مصرف می‌شود ولی تاکنون اثرات توکسیک احتمالی آن گزارش نشده است. این مطالعه با هدف بررسی سمیت احتمالی این عصاره بر روی کبد موش صحرایی انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۱۰۰ موش صحرایی در ۱۰ گروه شامل ۲ گروه کنترل و ۸ گروه مورد قرار داده شد و برای ۲۸ روز تحت تزریق داخل صفاقی عصاره این گیاه با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم قرار گرفتند. از ۱۰ گروه فوق، ۴ گروه مورد و یک گروه کنترل پس از ۲۸ روز و بقیه گروه‌ها یک ماه پس ازآن مورد بررسی آزمایشات آنزیم‌های کبدی (ALP، AST، ALT) و بافت‌شناسی کبد قرار گرفتند و با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: در ماه اول افزایش ALP درهمه دوزها و افزایش AST تنها در دوز ۲۰۰ mg/kg در گروه مورد نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$) و از نظر تأثیر عصاره در افزایش آنزیم‌های کبدی بین دوزهای چهارگانه اختلاف معنی‌دار وجود نداشت ($p>۰/۰۵$). در ماه دوم تغییرات آنزیم‌های کبدی مشابه تغییرات ماه اول بود به استثناء این‌که دوز ۱۵۰ mg/kg افزایش معنی‌داری را در مورد AST نسبت به گروه شاهد و در مورد ALP نسبت به دوز ۱۰۰ mg/kg نشان داد ($p<۰/۰۵$). در بررسی نمونه‌های به‌دست آمده از کبد موش‌های صحرایی در ماه اول و دوم، واکنش‌های نکروزی-التهابی و ضایعات فیبروتیک نسبت به شاهد به‌صورت معنی‌دار افزایش یافته بود ($p<۰/۰۰۱$). در ماه اول در رابطه با تأثیر عصاره بر روی ایجاد ضایعات کبدی (التهابی- نکروزی و فیبروتیک) بین دوزهای پایینی (۵۰ mg/kg و ۱۰۰) و بالایی (۱۰۰ mg/kg و ۲۰۰ اختلاف معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$).

استنتاج: عصاره چای کوهی دارای اثرات توکسیک می‌باشد و لازم است مصرف این گیاه به‌ویژه در افراد دارای بیماری‌های زمینه‌ای کلستاتیک با احتیاط صورت پذیرد.

واژه‌های کلیدی: سمیت، چای کوهی (Stachys lavandulifolia vahl)، موش صحرایی، عصاره هیدروالکلی

مقدمه

بدون شک برخی ترکیبات گیاهان دارویی که تا به امروز به صورت سنتی استفاده شده‌اند، مسمومیت شدید وگاه کشنده‌ای ایجاد می‌کنند. چون کبد یکی از محل‌های مهم جهت جذب، متابولیزه کردن و دفع

مولف مسئول: محمود رفیعیان کوپائی- شهر کرد: دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی E-mail: rafieian@yahoo.com
۱. گروه داخلی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
۲. مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
۳. پزشک عمومی
۴. گروه مامایی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
۵. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، داتشگاه علوم پزشکی شهرکرد
۶. دانشجوی Ph.D فیزیولوژی، دانشگاه تربیت مدرس
۷. دانشجوی Ph.D تکوین، دانشگاه تربیت معلم
۸. گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
تاریخ دریافت : ۹۰/۵/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۹۰/۷/۱۸ تاریخ تصویب : ۹۰/۱۲/۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

داروها و سایر مواد مضر است، همواره در معرض عوارض سمی داروها و مواد مختلف بوده از این نظر مورد توجه خاص می‌باشد.

چندین تست بیوشیمیایی در تشخیص بیماری‌های کبدی استفاده می‌شود. مهم‌ترین این تست‌ها تعیین فعالیت آمینوترانسفرازهای سرمی (AST و ALT) می‌باشند که نشان‌دهنده صدمه به هپاتوسیت‌ها هستند. افزایش فعالیت آن‌ها همیشه حضور یک بیماری فعال کبدی را هشدار می‌دهد(۱).

آلکالین فسفاتاز (ALP) نیز در بیماری‌های مرتبط با ترشح و دفع صفرا (بیماری‌های کلستاتیک) افزایش می‌یابد. از جمله گیاهانی که بر اساس باورهای سنتی مردم استان چهارمحال و بختیاری دارای خواص سقط‌آور می‌باشد گیاه لولوپشمی یا اولیله (Stachys lavandulifolia) می‌باشد(۲). نام‌های گیاه: اولیله، لولوپشمی، گل ارغوان، Poulk، نام انگلیسی آن Betony است(۴-۲). این گیاه از خانواده Laminacea (نعنائیان) می‌باشد. ترکیبات فعال این گیاه شامل فنیل اتانوئید، تریپنوئید و فلاونوئید هستند(۳).

این گیاه مقوی معده است و در درمان عفونت، آسم و بیماری‌های روماتیسمی استفاده می‌شود(۵،۳). گیاه لولوپشمی اثرات ضداضطراب نیز دارد و در درمان تومورهای ژنیتال، زخم‌های کانسر و التهاب مؤثر است (۶،۳). اثرات ضد میکروبی این گیاه علیه استرپتوکوک سانگوئیس نیز شناخته شده است(۷). در بعضی مطالعات نشان داده شده که عصاره متانولی بخش هوایی این گیاه، ضد التهابی عمل می کند اما در دوز کم (۵۰ mg/kg) اثر ضد التهابی ندارد(۸). علاوه بر عصاره متانولی، عصاره استونی این گیاه در دوز ۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم اثرات ضد درد و ضد التهابی داشته است(۹).

در یک مطالعه عصاره گیاه در طی حاملگی بر رشد و نمو جنینی و بروز هر گونه ناهنجاری در موش بی‌تأثیر بوده است(۱۰) ولی در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده که این گیاه دارای خواص سقط‌آور می‌باشد(۱۱).

با توجه به این‌که گیاه چای کوهی به‌طور شایع توسط مردم برای درمان بیماری‌های مختلف مصرف می‌شود و تاکنون سمیت کبدی در مصرف‌کنندگان این گیاه، بررسی نشده است، لذا این مطالعه با هدف بررسی سمیت احتمالی این عصاره بر روی کبد موش صحرایی انجام شده است.

مواد و روش‌ها

روش عصاره‌گیری

در این مطالعه اندام‌های هوایی گیاه چای کوهی توسط پژوهشگر از اطراف شهر هفشجان از توابع استان چهار محال و بختیاری جمع‌آوری گردید و پس از تأئید توسط متخصص گیاه‌شناس مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با شماره ۲۰۴ هرباریوم شد. بعد از گذراندن مراحل خشک شدن در سایه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، به روش پرکولاسیون و در درجه حرارت ۲۰ -۱۵ سانتی‌گراد به کمک اتانول ۸۰ درصد عصاره‌گیری انجام شد. جهت عصاره‌گیری ۵۰۰ سی‌سی اتانول ۸۰ درصد بر روی ۱۰۰ گرم پودر گیاه ریخته شد تا حدی که روی آن را بپوشاند و ۲۴ ساعت بعد به پرکولاتور منتقل و پس از ۷۲ ساعت عصاره جمع شده گیاه به دستگاه تقطیر در خلاء (روتاری) منتقل و به میزان یک سوم مقدار اولیه تغلیظ گردید. سپس عصاره حاصل با استفاده از آون در حرارت ۴۰ درجه سانتی‌گراد خشک(۱۳،۱۲،۸) و سپس چهار غلظت از آن جهت مطالعه تهیه گردید.

روش مطالعه

در این مطالعه تجربی ۱۰۰ موش صحرایی با سن ۱۲- ۸ هفته و وزن تقریبی ۲۵۰ گرم به‌طور تصادفی در ۱۰ گروه ۱۰ تایی شامل ۲ گروه کنترل و ۸ گروه مورد قرار گرفتند.

حیوانات در شرایط دمایی ۲۸-۲۲ درجه سانتی‌گراد در شرایط طبیعی (تاریکی و روشنایی) و تغذیه معمولی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

در قفس‌های جداگانه در حیوان‌خانه نگهداری شدند.

از روز ۱ تا ۲۸ مطالعه، عصاره این گیاه با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم به روش داخل صفاقی به ۸ گروه مورد (هر غلظت به دو گروه) تزریق گردید. درطی این مدت به دو گروه کنترل، نرمال سالین به حجم ۰/۳ میلی‌لیتر تزریق شد. در روز ۲۹ مطالعه موش‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با اتر بیهوش و توسط سرنگ از قلب حیوانات خون‌گیری شد که شامل ۴ گروه مورد و یک کنترل و ۲۸ روز پس از آن از چهار گروه مورد دیگر به همراه یک گروه کنترل (برای بررسی اثر زمان در بهبود عوارض گیاه، ۲۸ روز دیگر بدون تزریق عصاره) خون‌گیری جهت اندازه‌گیری سطح آنزیم‌های کبدی که شامل آنزیم‌های آلانین آمینوترنسفراز (ALT)، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالن فسفاتاز (ALP) بود، انجام شد. سطح آنزیم‌های کبدی هم در پایان ماه اول و هم در پایان ماه دوم مورد بررسی قرار گرفت. بعد از کالبد شکافی، نمونه‌های کبدی برای بررسی هیستوپاتولوژی برداشته، جهت مطالعه با میکروسکوپ نوری در فرمالین ۱۰ درصد فیکس وآماده‌سازی بافت انجام شد. در این مطالعه جهت اندازه‌گیری میزان التهاب و فیبروز در بافت کبد از الگوی درجه‌بندی Knodell-Ishak استفاده شد(۱۴). کیت‌های ALP، AST و ALT نیز از شرکت پارس آزمون تهیه شد. با کمک نرم‌افزار SPSS 11/5 داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار توصیف شدند و با استفاده از آزمون‌های ANOVA، t-test، Scheffe، Kruskal-wallis، Duncan و Mann-Whitney داده‌ها تحلیل گردید.

یافته‌ها

الف: تاثیر عصاره بر روی آنزیم‌های کبدی موش‌های صحرایی

درماه اول میانگین میزان ALP در همه دوزها و AST در دوز ۲۰۰mg/kg با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری داشتند. ازنظر تغییر آنزیم‌های کبدی، هیچ‌کدام از گروه‌های مداخله با دیگری اختلاف معنی‌دار نداشتند ($p> ۰/۰۵$).

در ماه دوم، میانگین میزان ALP و AST در دوزهای ۵۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشتند. گروه‌های چهارگانه دریافت‌کننده عصاره، در مقایسه با یکدیگر به جز دوز ۱۵۰mg/kg که از نظر ALP نسبت به دوز ۱۰۰mg/kg افزایش معنی‌داری داشت ($p< ۰/۰۵$)، از نظر آنزیم‌های کبدی، هیچ‌کدام با دیگری اختلاف معنی‌دار نداشتند ($p> ۰/۰۵$).

ب: یافته‌های هیستوپاتولوژیک

۱- آسیب‌شناسی بافتی کبد در موش‌های صحرایی در گروه شاهد هیچ‌گونه تغییر پاتولوژیک قابل ملاحظه‌ای را نشان نداد.

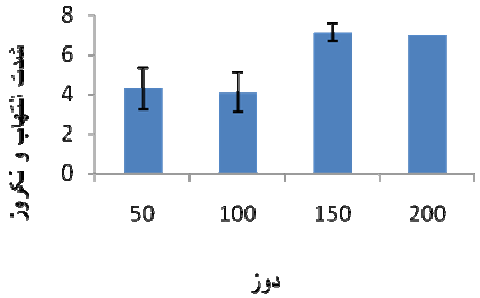
۲- آسیب‌شناسی بافتی کبد در موش‌های صحرایی دریافت‌کننده‌ی عصاره با دوزهای چهارگانه، نسبت به گروه شاهد، هم در واکنش‌های نکروزی التهابی و هم در ضایعات فیبروتیک، هم در ماه اول و هم در ماه دوم، اختلاف معنی‌داری را نشان می داد ($p<۰/۰۰۱$).

۳- در ماه اول بین گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با دوزهای ۵۰ و ۱۵۰، ۵۰ و ۱۰۰،۲۰۰ و ۱۰۰،۱۵۰ و ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم عصاره چای کوهی، هم در واکنش‌های نکروزی- التهابی و هم در ضایعات فیبروتیک، در آزمون Duncan اختلاف معنی‌دار وجود داشت ($p<۰/۰۵$) و این اختلاف به عنوان مثال در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.

همان‌طور که در نمودار مشخص است در رابطه با ضایعات کبدی تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دوزهای ۱۰۰mg/kg و ۱۵۰ مشاهده می‌شود.

۴- در ماه دوم، درمقایسه میانگین واکنش‌های نکروزی- التهابی و فیبروتیک در گروه‌های چهارگانه موش‌های صحرایی دریافت‌کننده عصاره، بین آن‌ها اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد ($p>۰/۰۵$).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]



نمودار شماره ۱: مقایسه شدت التهاب و نکروز در موش های صحرایی دریافت کننده دوزهای چهارگانه (۵۰-۱۰۰-۱۵۰-۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم) عصاره چای کوهی در ماه اول. اعداد براساس Mean ± S.E.M می باشد (حداکثر امتیاز برای شدت التهاب و نکروز=۱۸).

۵- در مقایسه ماه اول و ماه دوم میانگین واکنش‌های نکروزی- التهابی در کبد در ماه دوم نسبت به ماه اول، در گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ mg/kg کاهش قابل ملاحظه یافته بود (p <۰/۰۰۱) و میانگین ضایعات فیبروتیک در کبد، در ماه دوم نسبت به ماه اول، در گروه دریافت کننده دوز ۱۰۰ mg/kg عصاره، افزایش قابل ملاحظه یافته بود (p <۰/۰۵) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین واکنش های نکروزی التهابی و ضایعات فیبروتیک بین ماه اول و ماه دوم در هر کدام از گروه های چهارگانه موش های صحرایی دریافت کننده عصاره

گروه ها (mg\kg)	ماه	واکنش های التهابی انحراف معیار±میانگین	ضایعات فیبروتیک انحراف معیار±میانگین
۵۰	اول	۴/۳ ±۳/۳	۱/۹ ±۱/۳
	دوم	۵/۴ ±۱/۸	۲/۴ ±۱/۲
		p= ۰/۱۴	p =۰/۳۲
۱۰۰	اول	۴/۱ ±۳/۲	۲/۴ ±۰/۵۱
	دوم	۵/۶ ±۰/۸۱	۳/۰۰ ±۰/۰۰
		p =۰/۱۱	p <۰/۰۵
۱۵۰	اول	۷/۱ ±۱/۲	۳/۰۰ ±۰/۰۰
	دوم	۶/۴ ±۰/۶۹	۳/۰۰ ±۰/۰۰
		p =۰/۶۲	p =۱
۲۰۰	اول	۷/۰۰ ±۰/۰۰	۳ ۰۰ ±۰/۰۰
	دوم	۶/۱ ±۰/۳	۳/۰۰ ±۰/۰۰
		p <۰/۰۰۱	p =۱

بحث

در رابطه با اثرات توکسیک چای کوهی مطالعات کمی صورت گرفته است. در مطالعه انجام شده توسط گوهری و همکاران در مورد گونه‌ای از چای کوهی (stachys byzanthina) نشان داده‌اند که عصاره‌های هگزانی، اتیل استانی و متانولی stachys byzanthina اثرات سیتوتوکسیک از خود نشان می‌دهند و عصاره‌ی متانولی آن اثرات قوی‌تری نسبت به سایر عصاره‌ها دارد(۱۵). در مطالعه‌ای که در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد روی اثر عصاره چای کوهی در ایجاد سقط در موش‌های سوری انجام شد، نشان داده شده است که این گیاه دارای خواص سقط‌آور می‌باشد ولی مکانیسم احتمالی سقط بررسی نشد و پیشنهاد داده شد که در مطالعات آتی این مکانیسم بررسی شود(۱۰). اما در رابطه با اثر توکسیک احتمالی چای کوهی بر روی کبد گزارشی یافت نشد. نتایج نشان می‌دهد در پایان ماه اول، عصاره باعث شده است که ALP در تمام گروه‌های چهارگانه دریافت‌کننده‌ی عصاره، نسبت به شاهد افزایش قابل ملاحظه داشته باشد که احتمالاً در نتیجه اثر توکسیک بر روی سلول‌های مجاری صفراوی یا غشاء کانالیکولی هپاتوسیت ایجاد شده است(۱۶). می‌توان چنین نتیجه گرفت که احتمالاً دوز بی خطر دارو در این مورد باید زیر مقدار ۵۰ میلی گرم در کیلوگرم باشد.

همچنان در پایان ماه دوم (یعنی یک ماه متعاقب قطع تزریق عصاره) ALP در دوزهای ۵۰ و ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، افزایش قابل ملاحظه‌ای را نسبت به گروه شاهد، نشان می‌دهد (به دلیل نامشخصی دوز ۱۰۰ mg/kg در این رابطه معنی‌دار نبود). این بدان معنی است که حتی یک‌ماه پس از قطع تزریق عصاره، اثر توکسیک آن بر روی سلول‌های اپی‌تلیالی مجاری صفراوی و غشاء کانالیکولی هپاتوسیت‌ها همچنان ادامه دارد.

در پایان ماه اول AST در دوز ۲۰۰mg/kg نسبت به شاهد، افزایش معنی‌دار داشت. افزایش نسبی AST به‌طور غیرمستقیم می‌تواند دلالت بر شدت بیشتر فرایند فیبروز در کبد هم باشد که این مطلب با ایجاد ضایعات پاتولوژیکی گسترده در دوز ۲۰۰ mg/kg نیز هم‌خوانی دارد یعنی احتمالاً دوزهای بالاتر در زمان کمتری ممکن

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

است فرایند فیبروز را آغاز نمایند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که عصاره‌ی چای کوهی در دوز ۲۰۰ mg/kg می‌تواند اثرات توکسیک بر روی پارانشیم و سلول‌های کبدی داشته باشد.

گرچه از نظر آماری افزایش آنزیم‌های کبدی در ماه اول وابسته به افزایش دوز عصاره نبود ولی با مراجعه به جدول شماره ۲ می‌توان یک ارتباط نسبتاً خطی بین افزایش آنزیم‌های کبدی و افزایش دوز یافت.

این مطلب که AST در پایان ماه دوم نه تنها در دوز ۲۰۰ mg/kg (چنان‌که در ماه اول شاهد آن بودیم)، بلکه در دوز ۱۵۰ mg/kg نیز نسبت به شاهد افزایش قابل ملاحظه یافته است، حاکی از آن است که که دوزهای بالاتر، سریع‌تر و دوزهای پایین‌تر کندتر اثرات تخریبی خود را به‌جا می‌گذارند.

ALP در دوزهای ۱۵۰ mg/kg، ۱۰۰، ۵۰؛ ALT در دوز ۲۰۰ mg/kg؛ AST دردوزهای ۲۰۰ mg/kg و ۱۰۰ درماه دوم نسبت به ماه اول کاهش قابل ملاحظه داشت. این بدان معنی است که قطع مصرف عصاره پس از یک ماه، باعث کاهش نسبی اثر توکسیک آن در برخی دوزها، در برخی آنزیم‌های کبدی شده است (گرچه این اثر توکسیک همچنان ادامه دارد) و به عبارت دیگر با گذشت زمان بهبودی نسبی مشاهده شده است و شاید پیگیری‌های طولانی‌تر با نرمال شدن این آنزیم‌ها نیز همراه باشد.

با توجه به یافته‌ها، دوز مطمئن برای عدم ایجاد واکنش التهابی و فیبروتیک باید زیر ۵۰ mg/kg باشد زیرا در تمام دوزهای بررسی شده واکنش التهابی و فیبروتیک واضح و معنی‌دار نسبت به شاهد وجود داشته است.

نتایج نشان داده است درماه اول بین دوزهای ۵۰ یا ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم از طرفی و دوز ۱۵۰ یا ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم از طرف دیگر از نظر ایجاد واکنش‌های نکروزی التهابی و ایجاد ضایعات فیبروتیک اختلاف قابل ملاحظه بود یعنی حد تشدید ایجاد این ضایعات بعد از ۱۰۰mg/kg شروع می‌شود.

در ماه دوم نیز میانگین واکنش‌های نکروزی التهابی و فیبروتیک در گروه‌های چهارگانه موش‌های دریافت‌کننده عصاره، نسبت به شاهد معنی دار است. این بدان معنی است که حدود یک ماه پس از قطع تزریق عصاره، اثر توکسیک آن در همه دوزهای مورد مطالعه، همچنان ادامه داشته باعث تداوم واکنش‌های نکروزی- التهابی و فیبروتیک گردیده است.

حدود یک ماه پس از قطع عصاره، به‌طور میانگین پیشرفت ضایعات نکروزی- التهابی و فیبروتیک در دوزهای بالایی (۲۰۰ mg/kg و ۱۵۰)، یا متوقف شده و یا این ضایعات کاهش یافته‌اند ولی در دوزهای پایینی (۱۰۰mg/kg و ۵۰) این ضایعات به‌طور میانگین افزایش یافته‌اند.

جدول شماره ۲: مقایسه تأثیر عصاره هیدروالکلی چای کوهی بر روی آنزیم های کبدی موش‌های صحرایی بین ماه اول و ماه دوم

متغیر	گروه / ماه	انحراف معیار ± میانگین				
		شاهد	دوز ۵۰	دوز ۱۰۰	دوز ۱۵۰	دوز ۲۰۰
AST	اول	۹۴/۲۱ ± ۱۵۱/۶۰	۱۹۶/۸۴ ± ۲۳۶/۱۰	۲۷۵/۲ ± ۳۸۶/۹۰	۳۴۶/۲۶ ± ۳۰۶/۸۰	۱۵۶/۹۹ ± ۵۰۸/۱۰
	دوم	۸۴/۷۹ ± ۱۶۲/۳۰	۱۳۶/۸۲ ± ۳۳۴/۰۰	۱۳۵/۰۸ ± * ۱۸۵/۶۰	۱۷۹/۶۶ ± ۳۴۷/۵۰	۹۳/۲۶ ± * ۳۶۰/۱۰
		p =۰/۱۸	p =۰/۲۱	p < ۰/۰۵	p =۰/۷۴	p <۰/۰۵
ALT	اول	۶۴/۳۷ ± ۹۲/۰۰	۵۲/۳۵ ± ۱۰۱/۳۰	۷۹/۱۳ ± ۱۳۱/۳۰	۱۴۲/۱۹ ± ۱۷۴/۷۰	۹۹/۴۴ ± ۱۸۰/۸۰
	دوم	۵۳/۲۵ ± ۹۶/۰۰	۱۸۶/۹۷ ± ۱۸۱/۵۰	۱۰۹/۰۹ ± ۱۴۷/۱۰	۲۲۹/۲۱ ± ۲۱۰/۹۰	۱۹/۱۴ ± ** ۸۲/۶۰
		p =۰/۶۹	p =۰/۲	p =۰/۷۱	p =۰/۶۷	p <۰/۰۱
ALP	اول	۴۹/۸۹ ± ۱۲۵/۴۰	۱۹۵/۹۵ ± ۷۲۳/۷۰	۱۴۴/۷۳ ± ۶۲۱/۸۰	۲۲۱/۸۸ ± ۷۲۹/۴۰	۱۸۸/۲۸ ± ۵۵۴/۶۰
	دوم	۵۴/۱۷ ± ۱۳۱/۵۰	۱۳۳/۹۴ ± *** ۳۲۳/۵۰	۱۱۱/۹۹ ± *** ۲۳۲/۸۰	۱۳۶/۴۵ ± *** ۴۱۸/۶۰	۱۸۲/۲۰ ± ۴۱۴/۳۰
		p =۰/۱۴	p < ۰/۰۰۱	p <۰/۰۰۱	p <۰/۰۰۱	p =۰/۱

در مقایسه با ماه اول p<۰/۰۵ * ، p<۰/۰۱ ** ، p<۰/۰۰۱ *** ، (n=۱۰)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

این یافته به‌دلیل اثرات تعیین‌کننده غلظت فلاونوئیدهای موجود در گیاه بر خواص آن می‌باشد. فلاونوییدها به دلیل ناشناخته در غلظت‌های پایین‌تر خاصیت بیشتری دارند، که این خاصیت می‌تواند اثرات بیشتر عصاره ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم را توجیه نماید(۱۷). از طرفی نتایج مطالعه‌ای نشان داد که عصاره ۱۵۰ میلی‌گرم بیش از عصاره ۲۰۰ میلی‌گرم موجب سقط شده است(۱۰) که این می‌تواند یافته‌های ما را توجیه کند.

یکی از ترکیبات فعال چای کوهی ترپنوئید است(۱۹،۱۸،۳). از طرفی در پژوهشی که روی گونه‌ای از جنس ساتوریا (مرزه) به نام Macrantha شده است، فعالیت سیتوتوکسیسیتی این‌نوع گیاه را ناشی از وجود ترکیبات ترپنوئیدی این‌گونه می‌داند و به‌طور کلی اثرات سیتوتوکسیک گیاهان جنس مرزه یا ساتوریا که متعلق به خانواده نعنائیان می‌باشد را ناشی از ترکیبات ترپنوئیدی و به‌خصوص تری‌ترپن‌های موجود در آن‌ها که واجد اثرات قوی سیتوتوکسیک هستند، می‌دانند(۲۰،۱۵).

پس می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً حداقل یکی از عواملی که باعث اثر توکسیک عصاره چای کوهی مورد مطالعه ما (Stachys Lavandolifolia Vahl) شده است می‌تواند ترکیبات ترپنوئیدی آن باشد.

ممکن است عوامل دیگری نیز باعث اثر توکسیسیتی عصاره شده باشند. به هر حال در رابطه با علت یا علل توکسیسیتی عصاره چای کوهی و به‌ویژه ترکیبات ترپنوئیدی آن باید تحقیقات ویژه‌ای صورت گیرد.

می‌توان نتیجه گرفت عصاره چای کوهی در دوزهای مورد مطالعه قادر به ایجاد اثرات توکسیک در موش صحرایی می‌باشد بنابراین پیشنهاد می‌شود که:

۱- افراد دارای بیماری‌های زمینه ای کبدی با احتیاط بیشتری این گیاه را بویژه در دوزهای بالا مصرف کنند.

۲- مطالعات بعدی در دوزهای زیر ۵۰mg/kg نیز انجام شوند تا بتوان دوز تعیین‌کننده برای شروع سمیت کبدی را کشف کرد.

۳- تحقیقات ویژه‌ای جهت کشف مکانیسم ایجاد اثرات توکسیک این گیاه به‌عمل آید.

مطالعات بعدی در فاصله زمانی بیشتری بعد از تجویز ادامه یابد تا بتوان به این سؤال پاسخ داد که آیا واقعاً ایجاد سیروز وابسته به دوز است یا خیر؟

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به دلیل تأمین بودجه و از پرسنل مرکز تحقیقات گیاهان دارویی این دانشگاه به خاطر همکاری در اجرای طرح قدردانی می‌گردد. این مقاله حاصل پایان نامه آقای دکتر حمید افروغ می باشد.

References

1. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. Am J Clin Path 1957; 28: 59-63.
2. Mir heydar H. Useage of plants in prevention & treatment of deaseses. 1st ed. Tehran: Farhang eslami Publishmement; 1996. p. 51.
3. Maleki N, Garjani A, Nazemiyeh H, Nilfouroshan A, Eftekhar S, Allameh H. Potent anti-inflammatory activities of hydroalcholic extract from aerial parts of Stachys inflata on rat. J Ethnopharmacol 2001; 75(2-3): 218-213.
4. Feizbakhsh A. composision of essential oil of stachy lavandulifolia vahl from Iran. J Essen Oil Res 2003; 11(30): 112-120.
5. Babakhanlo P, Mirzai M, Sefidkon F, Ahmadi L, Barazaneh MM, Asgari F. Flor of iran. Medical and aromatic researchinstate of forests and rangelands. 1st ed. Tehran: Ministry of Jahad-e-Agriculture; 1998. p. 82-64 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

6. Rabbani M, Sajjadi SE, Jalali A. Hydroalcohol extract and fractions of stachys lavcandulifolia vahl: effect on spontaneous motor activity and elevated plus-maze behaviour. Phytother Res 2005; 19(10): 854-858 (Persian).
7. Morteza-Semnani M, Saeedi M, Mahdavi MR, Rahimi F. Antimicrobial effects of methanolic extracts of some spices of Stachys and Phlomis. J Mazand Univ Med Sci 2007; 17(57): 57-66 (Persian).
8. Zargare A. Medicinal plant. Tehran: Tehran Univ Center Press; 1996. p. 619-620 (Persian).
9. Khanavi M, Sharifzadeh M, Hadjiakhoondi A, Shafiee A. Phytochemical investigation and anti inflammatory activity of aerial parts of Stachys byzanthina c.Koch. J Ethnopharmacol 2005; 97(3): 463-468.
10. Mohseni kouchesfahani H, Parivar K. Surveying the effects of Hypericum perforatum on Balb. Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch 2006; 16(2): 83-85 (Persian).
11. Jafarzadeh L, Asgari A, Golshan-Iranpoor F, Kheiri S, Parvin N, Rafieian M, et al. Abortificient effects of stachys kavandulifolia Vahl in mice. J Shahrekord Univ Med Sci 2010; 11(Supple 1): 26-31 (Persian).
12. Samsam Shariat H. Medicinal plant propagation. Tehran: Mani Pub; 1995. p. 297 (Persian).
13. Aynehchi Y. Pharmacognosy and medicinal plant. Tehran: Tehran Univ Center Press; 1991. p. 1042-1043 (Persian).
14. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's principles of internal medicine. Vol II. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2008. p. 1845, Table 287-282.
15. Gohari AR, Saeidnia S, Gohari MR, Moradi-Afrapoli F, Malmir M, Hadjiakhoondi A., et al. Brine Shrimp Cytotoxicity of Some Medicinal Plants Belongs to Lamiaceae, Asteracea, Rosaceae and Boraginaceae Families. J Med Plants Res 2009; 8(29): 87-93 (Persian).
16. Bak M, Czerniak M, Kicińska-Krogulska M, Michowicz A, Krakowiak A. Toxic liver injuries--a current view on pathogenesis. Part I. Med Pr 2011; 62(1): 47-55.
17. Naderi GhA, Asgari S, Movahedian A, Sabet B, Shirvani H. Anti-oxidant effects of some natural pure flavonoids on susceptibility of LDL to oxidation. J Isfahan Univ Med Sci 2006; 22(74,75): 57-62 (Persian).
18. Kartsev VG, Stepanichenko NN, Auelbekov SA. Chemical. Composition and pharmacological properties of plant of the genus Stachys. Chem. Of Natur. Compounds 1994; 30: 645-654.
19. Skaltsa HD, Lazari DM, Chinou IB, Loukis AE. Composition and antibacterial activity of the essential oils of Stachys candida and S. chrysantha from Southern Greece. Planta Med 1999; 65: 255-256.
20. Gohari AR, Hadjiakhoondi A, Sadat-Ebrahimi SE, Saeidnia S, Shafiee A. Cytotoxic terpenoids from Satureja macrantha. Daru 2005; 13(4): 177-181.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]