مقاله اصیل پژوهشی

اثر بی‌دردی عصاره هیدروالکلی گیاه سعد کوفی (*Cyperus*) در موش‌های صحرایی دیابتی

سیما نصری[1]، محسن ناصری[2]، مریم مجد برزکی[3]

چکیده

زمینه و هدف: هیپرآلژزی، یکی از علائم بارز نوروپاتی ناشی از دیابت محسوب می‌شود. در این بررسی، اثر بی دردی عصاره هیدروالکلی گیاه Aسعد کوفی در موش‌های صحرایی دیابتی ارزیابی شد.

روش تحقیق: در این مطالعه تجربی، موش‌ها در هرگروه به هفت زیرگروه شامل گروه‌های: کنترل، دریافت‌کننده عصاره 100mg/kg، دیابتی، دیابتی دریافت‌کننده سدیم‌سالیسیلات (کنترل مثبت) و 3 گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره (دوزهای 1mg/kg، 10mg/kg، 100mg/kg) تقسیم شدند. دوزهای مختلف عصاره، یک هفته پس از القای دیابت، به‌صورت داخل صفاقی و به مدت 2 هفته تجویز شدند؛ سپس میزان درد حرارتی، با استفاده از آزمون غوطه‌وری دم و میزان درد شیمیایی در آزمون فرمالین و اسیداستیک، مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: عصاره سعد، هر دو فاز درد ناشی از فرمالین را به‌صورت وابسته به دوز کاهش داد و در دوزهای 10mg/kg و 100mg/kg، به‌صورت معنی‌داری باعث کاهش میزان درد در هر دو فاز شد(به ترتیب$P<0/01$ و $P<0/001$). در آزمون غوطه‌وری دم ، درمان با عصاره، به‌صورت وابسته به دوز موجب افزایش معنی‌دار زمان تأخیر در بیرون‌کشیدن دم از آب داغ در مقایسه با گروه دیابتی فاقد تیمار شد($P<0/001$ و $P<0/01$ و $P<0/05$). در آزمون اسیداستیک، درمان با عصاره، به‌صورت وابسته به دوز باعث کاهش معنی‌دار تعداد انقباضات شکمی در مقایسه با گروه دیابتی فاقد تیمار شد($P<0/001$).

نتیجه‌گیری: مصرف عصاره سعد به مدت 2 هفته، موجب افزایش تحمّل درد حرارتی و کاهش احساس درد شیمیایی در مدل تجربی دیابت قندی می‌شود و شاید بتواند به‌عنوان یک درمان کمکی در هیپرآلژزی دیابتی مطرح شود.

واژه‌های کلیدی: سعد کوفی؛ دیابت قندی؛ درد؛ موش صحرایی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. 1393؛ 21 (3): 300-311.

دریافت: 1392/09/01 **پذیرش: 1392/12/20**

[1] نویسنده مسؤول؛ دانشیار، گروه زیست‌شناسی، بخش علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران؛
آدرس: گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی 4697-19395 تهران، ج.ا.ایران
تلفن و نمابر :02144736795 پست الکترونیک: s_nasri1@pnu.ac.ir

[2] دانشیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی ایران، دانشگاه شاهد، تهران، ایران؛

[3] کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، بخش علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

مقدمه

درد، پاسخ پاتوفیزیولوژیک از بافت زنده به محرّک‌های نامطلوب است (1). دیابت نوع دو که شایع‌ترین نوع دیابت بوده و 90 درصد افراد مبتلا به دیابت در این گروه قرار دارند، یکی از علل به وجودآورنده درد نوروپاتیک است (2).

تقریباً بیشتر از نصف بیماران دیابتی، بعد از گذشت یکی دو دهه از زمان بیماری، دچار اَشکال مختلف نوروپاتی می‌گردند. این زمان، در مدل‌های حیوانی که با استرپتوزوسین دیابتی می‌شوند، حداقل به دو هفته کاهش می‌یابد (3).

بروز حالت دیابت قندی، پاسخ‌های سلولی و عروقی دخیل در واکنش‌های التهابی بدن را در مقایسه با حالت نرمال تشدید می‌کند که بخشی از آن به علت افزایش آزادشدن میانجی‌های التهابی نظیر: هیستامین و برادی‌کینین است و خود این تغییرات، بخشی از عوارض ناشی از بیماری از جمله تشدید پاسخ به محرّک‌های دردزا را توجیه می‌نماید. به همین علت استفاده از عوامل ضدّ التهابی، می‌تواند تا حدودی بخشی از عوارض این بیماری را کاهش دهد (4).

با توجه به اینکه تاکنون ترکیب دارویی مناسب (نظیر: سالیسیلات‌ها و ترکیبات ضدّ التهابی غیراستروئیدی) عاری از عوارض جانبی، برای درمان برخی حالات درد حاد و مزمن به‌ویژه در مورد دیابت قندی یافت نشده است، توجه محقّقان بسیاری به گیاهان دارویی معطوف شده است (5)؛ بنابراین در پژوهش حاضر، به‌دنبال یافتن دارویی با عوارض کمتر برای درمان نوروپاتی دیابتی بودیم.

Cyperus rotundus از خانواده *Cyperaceae*، گیاهی چندساله به‌ارتفاع 20-40 سانتی‌متر و دارای ریزوم خزنده و ساقه‌های متعدّدی در طول ریزوم است. بعضی قسمت‌های طول ریزوم آن نیز تورّم حاصل می‌کند و به‌صورت برجستگی‌های سیاه‌رنگ درمی‌آید. این گیاه، برگ‌های باریک، دراز، نوک‌تیز و گل‌آذینی به‌صورت چتر ساده، مرکّب از 4 یا 10 شعاع نامساوی دارد. میوه‌اش فندوقی و به رنگ خاکستری تیره است. این گیاه در هند، ایران و غالب نواحی گرم پراکندگی دارد. از جمله خواص درمانی ریشه این گیاه، اثر قابض، اشتهاآور، مقوّی معده و ضدّ کرم آن را می‌توان نام برد (6). مطالعات داروشناختی مشخص کرده است که ریزوم‌های آن، ضدّ درد، ضدّ التهاب، تب‌بر، ضدّ اسهال و ضدّ دیابت است (7)؛ همچنین اثر آنتی‌اکسیدانی in vitro و ضدّ رادیکال آزاد، اثر متوقّف‌کنندگی تشکیل و اکسیدان پروتئین در یک مدل از گلیکوکسیدان پروتئین با واسطه فروکتوز، اثر ضدّ دیابتی در مدل آلوکسان، اثر مهاری روی Na+, K+-ATPase، اثر ضدّ اسهالی و ضدّ کاندیدایی، اثر مهاری روی تشکیل نیتریک‌اکساید و سوپراکساید در رده سلولی ماکروفاژهای مورین، اثر مُدری، اثر ضدّ مالاریایی، اثرات ضدّ التهابی و ضدّ تب و مسکّن، از آثار شناخته‌شده آن می‌باشند (8). فعالیت ضدّ درد، ضدّ التهاب و ژنوتوکسیک عصاره سرشاخه C.rotundus در موش مورد بررسی قرار گرفته است. درمان با عصاره قادر است، التهاب ایجادشده به‌وسیله گزیلن در گوش موش را کاهش دهد؛ علاوه بر این، این عصاره باعث کاهش تعداد انقباضات شکمی ناشی از اسید در موش می‌شود که فعالیت ضدّ دردی این عصاره را آشکار می‌کند (1). ترکیب روغنی فرّار، از تکمه‌های Cyperus rotundus، به‌صورت یک مادّه دارویی فعّال برای درمان IDDM، آماده‌سازی شده است. ترکیبات روغنی استخراج‌شده از Cyperus rotundus در اصل مخلوطی از 10، 20 یا تعداد بیشتری ترپنوئیدها است. در این میان سسکویی‌ترپن‌کتون (a- cyperone)، یک‌تری‌سایلیک‌سسکویی‌ترپن (C15H24) و سیپرول‌یک‌تری‌سایلیک الکل(C15H24O) شناسایی شده‌اند (9). Cyperus rotundus، در درمان اسپاسم، اختلالات معده و بیماری‌های التهابی استفاده می‌شود. جوشانده ریزوم C.rotundus، اثر مهاری بر زخم معده دارد. سایر تحقیقات فارماکولوژیک نشان داده‌اند که C.rotundus، به‌طور قابل توجهی باعث کاهش فشار خون می‌شود و اثر ضدّ تب دارد (1).

بنابراین در این تحقیق، اثر ضدّ دردی عصاره سعد در

مدل تجربی دیابت قندی، با استفاده از داروی استروپتوزوتوسین در موش صحرایی نر به کمک سه آزمون فرمالین، اسیداستیک و غوطه‌ورکردن دم در آب داغ مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق

در این مطالعه تجربی، از 168 سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (انستیتوپاستور، تهران) در محدوده وزنی 210-250 گرم استفاده شد. تمام حیوانات، در دمای 21-23 درجه سانتی‌گراد، در گروه‌های 3 تا 4تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوانات، آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس، کرج) دسترسی داشتند. ریزوم گیاه سعد کوفی، در خرداد 1392 از عطاری‌های شهر تهران خریداری شد و توسط مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی ایران شناسایی شد. نمونه هرباریومی این گیاه، در باغ گیاه‌شناسی کرج با کد هرباریومی TARI 12569 موجود است. عصاره‌گیری به‌روش خیساندن انجام شد. ریزوم‌ها در الکل‌اتیلیک 80% خیسانده شد و سپس با بن‌ماری، تغلیظ شده و با دوزهای 1، 10 و 100 میلی‌گرم بر کیلوگرم آماده تزریق گردید.

در این بررسی، از آن دسته موش‌های صحرایی نر استفاده شد که در شرایط طبیعی، بدون برقراری حالت روزه‌داری، میزان گلوکز سرم آنها پایین‌تر از حدّ 250 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود (10). موش‌ها به هفت گروه شامل گروه‌های: کنترل، کنترل دریافت‌کننده عصاره سعد کوفی 100mg/kg، دیابتی، دیابتی دریافت‌کننده سدیم‌سالیسیلات (کنترل مثبت) و 3 گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره سعد (دوزهای 1mg/kg، 10mg/kg، 100mg/kg) تقسیم شدند.

برای دیابتی‌نمودن موش‌ها، از داروی استرپتوزوتوسین به‌صورت تک‌دوز و داخل صفاقی، به‌میزان 60 میلی‌گرم بر کیلوگرم در محلول بافر سیترات استفاده شد (11). سدیم‌سالیسیلات، یک ساعت قبل از انجام آزمون‌های درد به‌میزان 200 میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد (12). دوزهای مختلف عصاره سعد (1mg/kg، 10mg/kg، 100mg/kg)، یک هفته پس از القای دیابت، به‌صورت داخل صفاقی به مدت 2 هفته تجویز شد (13). یک هفته پس از تزریق، برای اطمینان از دیابتی‌بودن حیوان‌ها، قند خون با استفاده از دستگاه اندازه‌گیری قند خون اندازه‌گیری شد و فقط حیوانات دیابتی‌شده به مرحله بعدی برای شروع تیمار راه یافتند. ملاک دیابتی‌بودن، میزان گلوکز سرم بالای 250 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود (10). البته در هفته‌های بعد، علائم بارز دیابت قندی نظیر: پرخوری، پرنوشی، پرادرای و کاهش وزن نیز در موش‌ها دیده شد. میزان وزن و گلوکز سرم حیوانات، قبل از انجام کار و طی هفته‌های اول و دوم پس از بررسی اندازه‌گیری شد.

آزمون فرمالین:

قبل از شروع آزمایش، حیوان به‌مدت نیم‌ساعت برای انطباق با محیط، در جعبه مخصوص آزمون فرمالین قرار داده شد. این محفظه از جنس پلکسی‌گلاس با ابعاد 30×30×30 سانتی‌متر می‌باشد که زیر آن یک آینه با زاویه 45 درجه قرار داده شده تا امکان مشاهده بهتر حیوان فراهم شود. پس از گذشت این زمان، دوزهای مختلف عصاره به‌صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. پس از گذشت 30 دقیقه از زمان تیمار، 50 میکرولیتر از محلول فرمالین 2/5درصد، به‌صورت زیرجلدی به کف پای حیوان تزریق شد و بلافاصله حیوان داخل محفظه آزمایش قرار گرفت. برای بررسی اثر درد حیوان از نظر مدت زمان لیسیدن و گازگرفتن، پا مورد مشاهده قرار گرفت و مدّت‌زمان رفتارهای ناشی از درد، طی 60 دقیقه توسط کرنومتر ثبت شد. تزریق فرمالین موجب ایجاد یک پاسخ دردناک دو فازی می‌شود که فاز اول (حاد) آن بلافاصله پس از تزریق آغاز شده و به مدت 5 دقیقه به طول می‌انجامد؛ سپس حدود 10 دقیقه درد فروکش کرده و یا اصلاً دردی احساس نمی‌شود (اینترفاز) و پس از آن فاز دوم

(مزمن)، از دقیقه 15 تا 35 پس از تزریق آغاز می‌شود (14). در پژوهش حاضر نیز 5 دقیقه اول به‌عنوان فاز حاد و 15 تا 35 دقیقه به‌عنوان فاز مزمن آزمون فرمالین در نظر گرفته شد.

آمزون **اسیداستیک:**

30 دقیقه پس از تزریق عصاره، محلول اسیداستیک 0/6درصد با حجم 10 میلی‌لیتر بر کیلوگرم، به‌صورت داخل‌صفاقی به موش‌ها تزریق و تعداد انقباضات شکمی به‌مدت 30 دقیقه شمارش شد (15).

آزمون غوطه‌ورکردن دم در آب داغ:

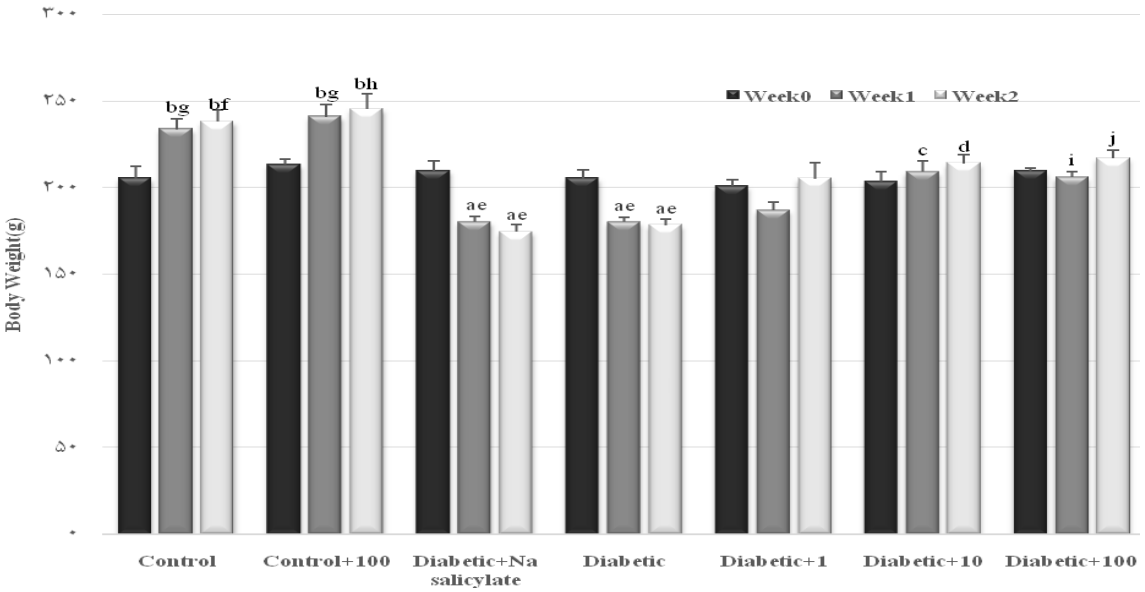
این آزمون به‌روش توصیف‌شده توسط Courteix و همکاران انجام پذیرفت (16). حیوان به مدت 15 دقیقه در داخل محفظه محدودکننده موش، تحت شرایط استاندارد آزمایشگاه قرار گرفته و سپس دم حیوان در داخل آب داغ در دمای 49 درجه سانتی‌گراد قرار گرفت و میزان تأخیر در بیرون‌کشیدن دم از آب، با استفاده از زمان‌سنج اندازه‌گیری شد. هر آزمایش در مورد هر حیوان، 4 بار با فاصله زمانی 5دقیقه تکرار شد. زمان قطع آزمایش در صورت بیرون‌نکشیدن دم، 30 ثانیه در نظر گرفته شد. این آزمون یک روز بعد از آزمون فرمالین ، انجام شد.

برای تفسیر نتایج آزمایش‌ها، ابتدا نرمال‌بودن داده‌ها با استفاده از آزمون کولوموگروف- اسمیرنوف بررسی و مورد تأیید قرار گرفت؛ سپس از آزمون واریانس یک‌طرفه و تست تکمیلی Tukey با شرط معنی‌داری P<0/05 در نرم‌افزار SPSS استفاده شد. (ورژن 19)

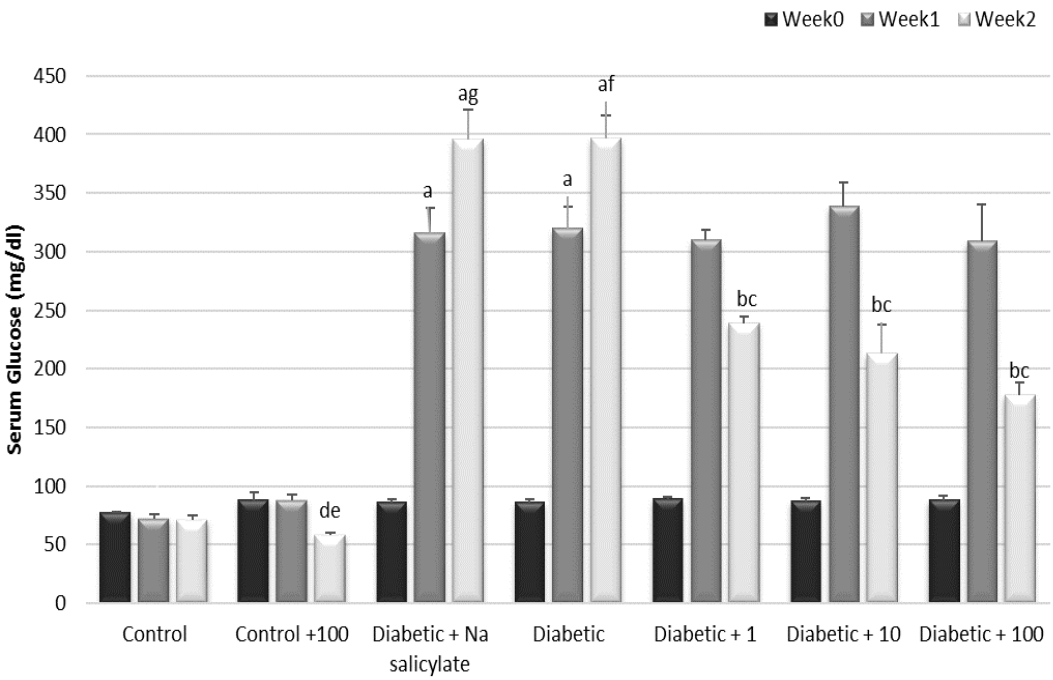
یافته‌ها

در بررسی حاضر، وزن موش‌ها در هفته قبل از بررسی و در هفته اول و دوم پس از بررسی اندازه‌گیری شد (نمودار 1). در هفته قبل از کار، هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری از نظر وزن بین گروه‌ها مشاهده نشد. در گروه کنترل و کنترل تحت تیمار با عصاره، افزایش معنی‌دار در وزن در هفته اول (P=0/02) در مقایسه با هفته قبل از بررسی مشاهده گردید. گروه کنترل (P=0/006) و گروه کنترل تحت تیمار با عصاره (P=0/008)، در هفته دوم نیز افزایش معنی‌داری در وزن در مقایسه با هفته قبل از بررسی نشان دادند. در گروه دیابتی و دیابتی دریافت‌کننده سدیم‌سالیسیلات، کاهش معنی‌داری در وزن در هفته اول و دوم در مقایسه با گروه کنترل و هفته قبل از بررسی مشاهده شد (P<0/001). گروه‌های دیابتی دریافت‌کننده عصاره، در دوز 10 میلی‌گرمی، در هفته اول (P=0/003) و دوم (P=0/004) و در دوز 100 میلی‌گرمی در هفته اول (P=0/011) و دوم (P=0/0011)، افزایش معنی‌داری در وزن در مقایسه با گروه دیابتی نشان دادند.

در این بررسی، میزان گلوکز سرم نیز در هفته قبل از بررسی و در هفته اول و دوم پس از بررسی اندازه‌گیری شد (نمودار 2). از نظر میزان گلوکز سرم، در هفته قبل از بررسی، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. در گروه دیابتی، میزان گلوکز سرم، در هفته دوم (P=0/023) در مقایسه با هفته اول و در هفته اول و دوم در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنی‌داری داشت (P<0/001). گروه کنترل دریافت‌کننده عصاره، کاهش معنی‌داری در گلوکز سرم در هفته دوم در مقایسه با هفته اول و هفته قبل از بررسی نشان داد (P=0/004). در گروه دیابتی دریافت‌کننده سدیم‌سالیسیلات، میزان قند، افزایش معنی‌داری در هفته دوم در مقایسه با هفته اول (P=0/007) و در هفته اول و دوم در مقایسه با گروه کنترل داشت (P<0/001). در گروه‌های دیابتی دریافت‌کننده عصاره (دوز 1 میلی‌گرمی، 10 میلی‌گرمی و 100 میلی‌گرمی)، میزان گلوکز سرم در هفته دوم در مقایسه با هفته اول و گروه دیابتی، کاهش معنی‌داری داشت (P<0/001).

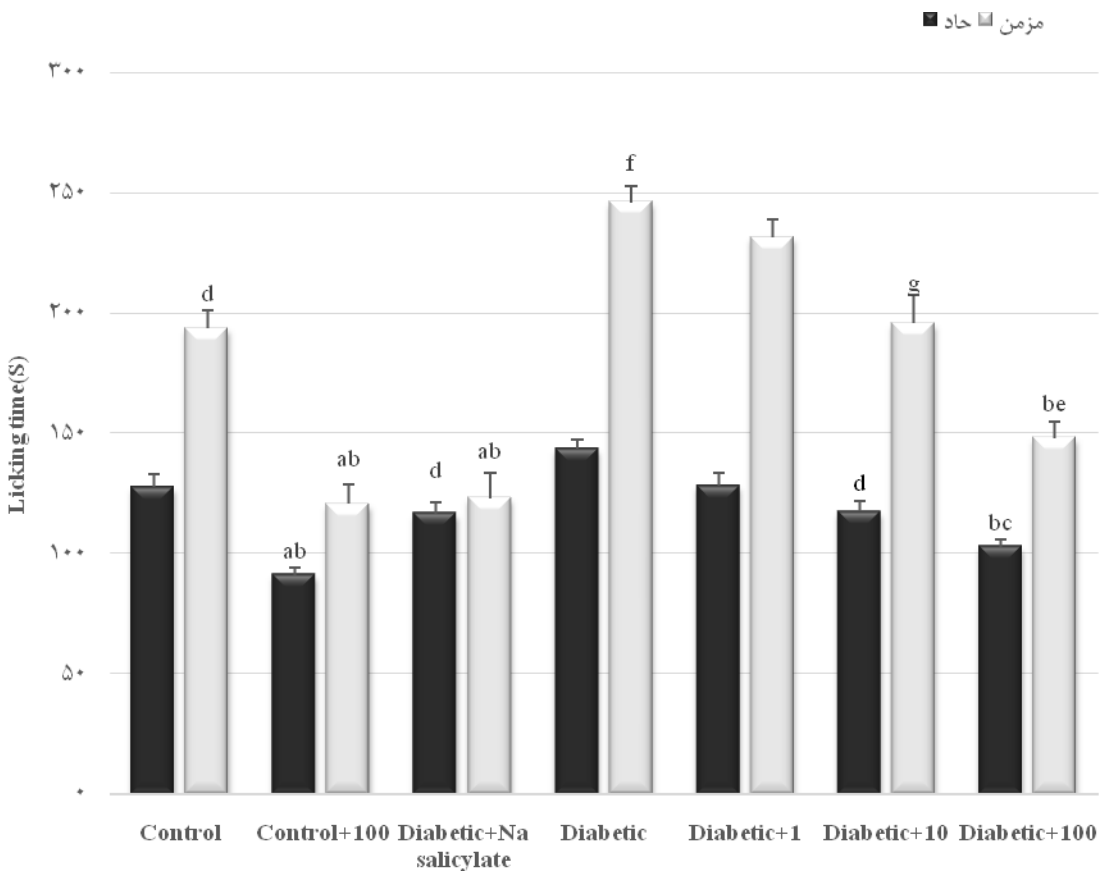


نمودار 1- مقایسه میانگین وزن موش‌ها در گروه‌های مورد مطالعه در بازه‌های زمانی یک و دو هفته پس از مداخله و شروع مطالعه. a: اختلاف با گروه کنترل (P<0/001)، b: اختلاف با گروه دیابتی (P<0/001)، c: اختلاف با گروه دیابتی (P=0/003)، d: اختلاف با گروه دیابتی (P=0/004)، i: اختلاف با گروه دیابتی (P=0/011)، j: اختلاف با گروه دیابتی (P=0/0011)، e: اختلاف با Week0 (P<0/001)، f: اختلاف با Week0 (P=0/006)، g: اختلاف با Week0 (P=0/02)، h: اختلاف با Week0 (P=0/008).



نمودار 2- مقایسه میزان گلوکز سرم موش‌های صحرایی در گروه‌های مورد مطالعه. a: اختلاف با گروه کنترل (P<0/001)، b: اختلاف با گروه دیابتی (P<0/001)، c: اختلاف با Week1 (P<0/001)، d: اختلاف با Week0 (P=0/004)، e: اختلاف با Week1 (P=0/004)، f : اختلاف با Week1 (P=0/023)، g: اختلاف با Week1 (P=0/007).

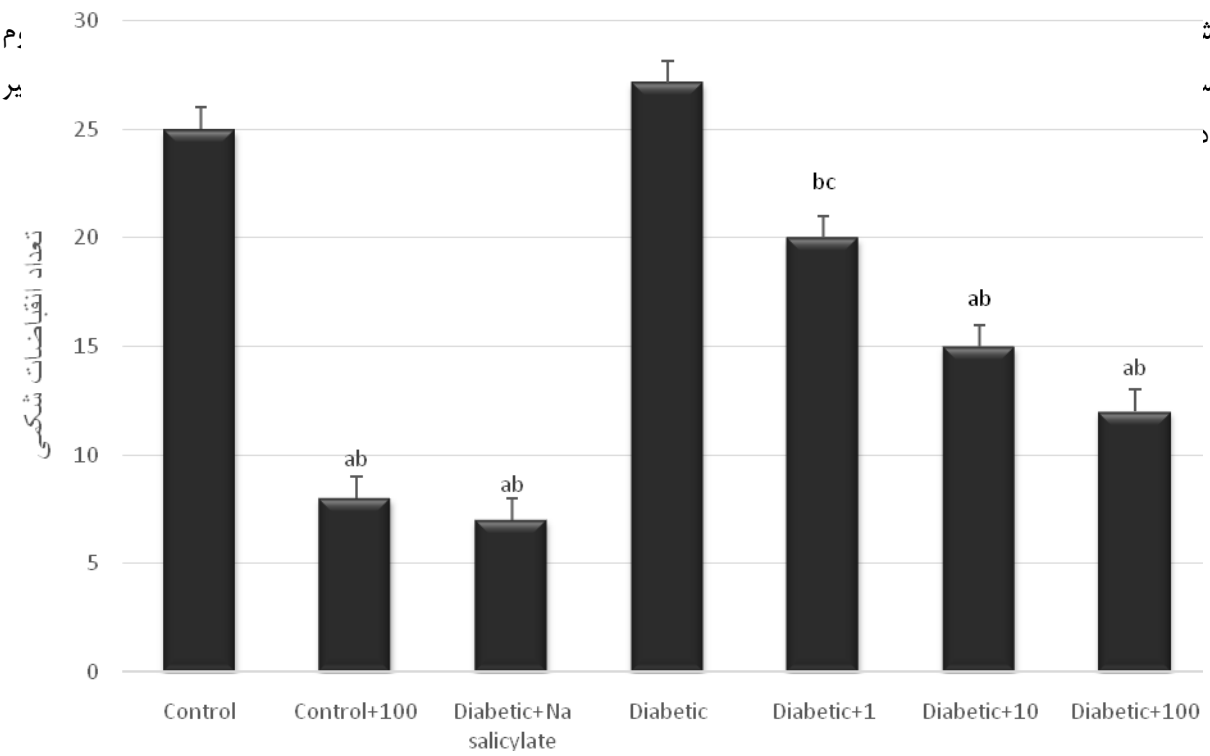
در آزمون فرمالین، هیپرآلژزی القاشده بر اثر فرمالین، در موش‌های دیابتی فاقد تیمار، در هر دو فاز بیشتر از گروه کنترل بود؛ هر چند فقط در فاز مزمن دارای تفاوت معنی‌دار بود (P=0/002). گروه دیابتی دریافت‌کننده سدیم‌سالیسیلات، کاهش معنی‌داری در میزان درد در فاز حاد در مقایسه با گروه دیابتی (P=0/002) و در فاز مزمن در مقایسه با گروه دیابتی و کنترل نشان داد (P<0/001). گروه کنترل دریافت‌کننده عصاره، در هر دو فاز حاد و مزمن در مقایسه با گروه دیابتی و کنترل، کاهش معنی‌داری در میزان درد نشان داد (P<0/001). در گروه‌های دیابتی دریافت‌کننده عصاره دوز 100میلی‌گرمی، کاهش معنی‌داری در میزان درد در هر دو فاز در مقایسه با گروه دیابتی (P<0/001) و در فاز حاد (P=0/004) و فاز مزمن (P=0/011) در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. گروه‌های دیابتی دریافت‌کننده عصاره دوز 10 میلی‌گرمی، کاهش معنی‌داری در میزان درد در فاز حاد (P=0/002) و در فاز مزمن (P=0/003) در مقایسه با گروه دیابتی نشان داد (نمودار 3).



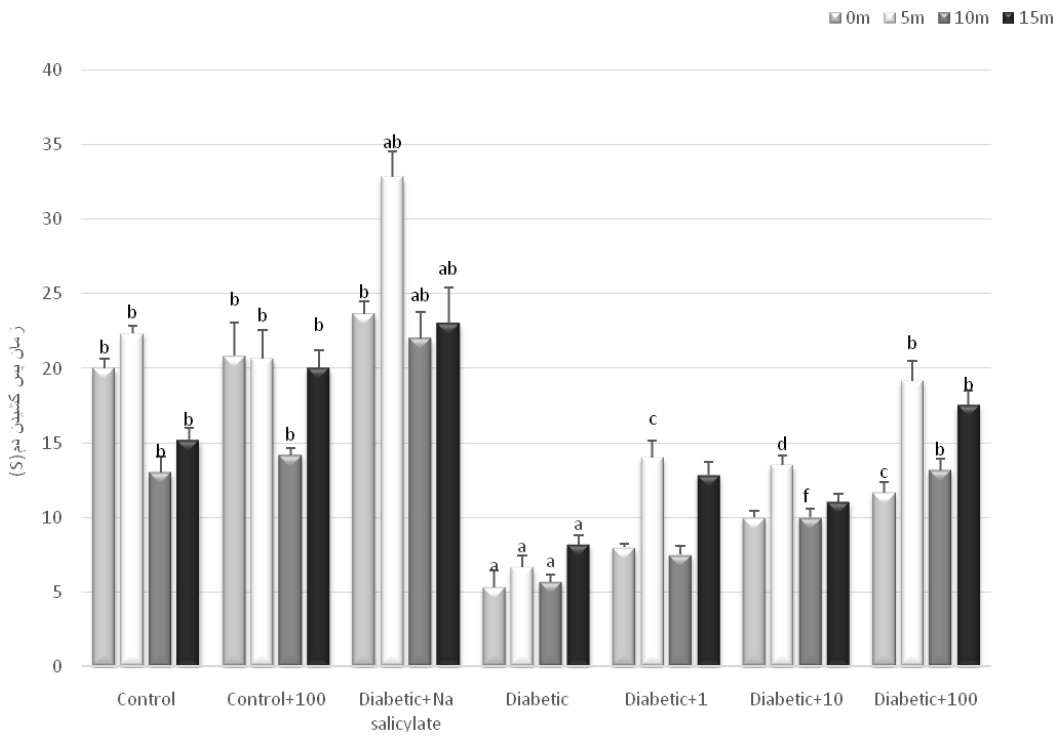
نمودار 3- مقایسه شدّت درد در مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین بین گروه‌های مورد مطالعه. a: اختلاف با گروه کنترل (P<0/001)، b: اختلاف با گروه دیابتی (P<0/001)، c: اختلاف با گروه کنترل (P=0/004)، d: اختلاف با گروه دیابتی (P=0/002)، e: اختلاف با گروه کنترل (P=0/011)، f: اختلاف با گروه کنترل (P=0/002)، g: اختلاف با گروه دیابتی (P=0/003).

در آزمون اسیداستیک، تعداد انقباضات شکمی در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل افزایش داشت، اما این افزایش در سطح معنی‌داری نبود. گروه کنترل دریافت‌کننده عصاره و گروه دیابتی دریافت‌کننده سدیم‌سالیسیلات، کاهش معنی‌داری در تعداد انقباضات شکمی در مقایسه با گروه دیابتی و کنترل نشان دادند (P<0/001). در گروه‌های دیابتی دریافت‌کننده عصاره، در دوزهای 100 میلی‌گرم و 10 میلی‌گرم، کاهش معنی‌داری در تعداد انقباضات شکمی در مقایسه با گروه دیابتی و کنترل (P<0/001) و نیز در دوز یک‌میلی‌گرمی، کاهش معنی‌داری در تعداد انقباضات شکمی در مقایسه با گروه دیابتی (P<0/001) و کنترل (P=0/003) مشاهده شد (نمودار 4).

آزمون غوطه‌وری دم در آب داغ در مورد هر حیوان، 4 بار با فاصله زمانی 5 دقیقه تکرار شد و مدّت‌زمان تأخیر در بیرون‌کشیدن دم در هر 4 تکرار آزمایش (دقیقه صفر، 5، 10 و 15) در مقایسه با گروه کنترل نشان داد (P<0/001) که خود حاکی از بروز هیپرآلژزی حرارتی در موش دیابتی است. گروه کنترل دریافت‌کننده عصاره، افزایش معنی‌داری در مدت زمان بیرون‌کشیدن دم در هر 4 تکرار آزمایش در مقایسه با گروه دیابتی نشان داد (P<0/001). گروه دیابتی دریافت‌کننده سدیم‌سالیسیلات، افزایش معنی‌داری در مدّت‌زمان بیرون‌کشیدن دم در هر 4 تکرار آزمایش در مقایسه با گروه دیابتی (P<0/001) و در تکرارهای دوم تا چهارم آزمایش در مقایسه با گروه کنترل (P<0/001) نشان داد. در گروه‌های دیابتی دریافت‌کننده عصاره سعد، دوز 100 میلی‌گرمی در تکرار اول (P=0/003) و تکرارهای 3 تا 4 آزمایش (P<0/001) و دوز 10 میلی‌گرم در تکرار دوم (P=0/007) و



نمودار 4- مقایسه میانگین تعداد انقباضات شکمی در آزمون اسیداستیک در بین گروه‌های مورد مطالعه. a: اختلاف با گروه کنترل (P<0/001)، b: اختلاف با گروه دیابت (P<0/001)، c: اختلاف با گروه کنترل (P=0/003)



نمودار 5- مقایسه مدت زمان تأخیر در بیرون‌کشیدن دم از آب داغ در زمان‌های صفر، 5، 10 و 15 دقیقه در بین گروه‌های مورد مطالعه. a: اختلاف با گروه کنترل (P<0/001)، b: اختلاف با گروه دیابت (P<0/001)، c: اختلاف با گروه دیابت (P=0/003)، d: اختلاف با گروه دیابت (P=0/007)، f: اختلاف با گروه دیابت (P=0/033).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که عصاره گیاه سعد کوفی، به‌صورت وابسته به‌دوز، اثر هیپوگلیسمیک دارد که با افزایش دوز، کاهش بیشتری در میزان گلوکز سرم در این مطالعه مشاهده شد. این فعالیت ضدّ افزایش قند خون عصاره سعد را می‌توان به فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داد (17). محصولات گیاهی مشتق‌شده از گیاه سعد مانند: آلکالوئیدها، ترپن‌ها و فلاونوئیدها، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی هستند. فلاونوئیدها می‌توانند موجب افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها در بدن و تشدید فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان گردند (1). ترکیبات شیمیایی اصلی گیاهانی که موجب کاهش قند خون می‌شوند شامل: گلیکوزیدها، آلکالوئیدها، تری‌ترپن‌ها، پلی‌ساکاریدها، روغن‌ها، ویتامین‌ها، ساپونین‌ها و گلیکوپروتئین‌ها می‌باشند (18). ترکیب روغنی فرّار، از تکمه‌های *Cyperus rotundus* برای درمان IDDM آماده شده است. ترکیبات روغنی استخراج‌شده شامل: مخلوطی از 10، 20 یا تعداد بیشتری ترپنوئیدهاست. در این میان، سسکویی‌ترپن‌کتون، (a-cyperone)، یک‌تری‌سایلیک‌سسکویی‌ترپن (C15H24) و سیپرول‌یک‌تری‌سایلیک‌الکل (C15H24O) شناسایی شده‌اند (9).

در مطالعه حاضر، میزان درد در موش‌های دیابتی در دو مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین بیشتر از موش‌های گروه کنترل بوده و درمان با عصاره سعد، به‌صورت وابسته به دوز به مدّت دو هفته، قادر به تخفیف درد در هر دو مرحله حاد و مزمن درد بوده است. در مورد آزمون غوطه‌وری دم در آب داغ در گروه دیابتی، یک کاهش معنی‌دار در مدّت‌زمان تأخیر در

بیرون‌کشیدن دم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد و درمان موش‌های دیابتی به مدت دو هفته با عصاره سعد، به‌صورت وابسته به دوز موجب افزایش این زمان تأخیر به‌صورت معنی‌دار در مقایسه با گروه دیابتی فاقد تیمار شد. در مورد آزمون اسیداستیک، تعداد انقباضات شکمی در موش‌های دیابتی بیشتر از موش‌های گروه کنترل بود و درمان با عصاره سعد به مدت دو هفته، به‌صورت معنی‌داری پاسخ اسیداستیک را به صورت وابسته به دوز مهار نمود.

نتایج بررسی‌های قبلی نشان می‌دهد که موش‌های صحرایی دیابتی‌شده توسط استرپتوزوتوسین، رفتار تشدیدشده مربوط به درد را در آزمون فرمالین، به‌دنبال تجویز محرّک‌های شیمیایی به داخل پنجه پا پس از گذشت حداقل 3 هفته نشان می‌دهند که خود دلالت بر وجود مکانیزم‌های غیرنرمال و متعدّد در پردازش سیگنال‌های محیطی درد دارد (16، 19).

قبلاً وجود هیپرآلژزی مکانیکی، به‌عنوان اوّلین نشانه نوروپاتی دیابتی به اثبات رسیده است که علت آن تا حدودی به اثر سمّی بالای گلوکز بر سیستم عصبی محیطی و فعّال‌شدن مسیر بیوشیمیایی آلدولاز، نسبت داده شده است (20)؛ به‌علاوه وجود حالت دیابت، پردازش سیگنال‌های درد را در ناحیه نخاع، تحت تأثیر قرار می‌دهد (16) کاهش آستانه درد حرارتی در موش‌های دیابتی‌شده، در آزمون غوطه‌ورکردن دم در آب داغ نیز به اثبات رسیده است (20).

مطالعات فیتوشیمیایی بر روی *Cyperus rotundus*، حضور آلکالوئیدها، گلیکوزیدها، ساپونین، فلاون‌گلیکوزید، پلی‌فنل، ویتامین C، فلاونوئیدها و بسیاری از سسکویی‌ترپنوئیدها را نشان داده‌اند (8). دو تانن از این گیاه با اثرات ضد دردی و ضد التهابی شناسایی شده اند و ما معتقدیم که فعالیت ضدّ درد و ضدّ التهاب عصاره به این ترکیبات نسبت داده شده است (1).

اثرات ضدّ دردی فلاونوئیدها و تأثیر آنها در مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها مشخص شده است (21). فلاونوئیدها، یکی از مهارکننده‌های آنزیم سنتزکننده نیتریک‌اکساید به‌شمار می‌آیند و مانع از تولید نیتریک‌اکساید می‌شوند (22). از آنجا که نیتریک‌اکساید، می‌تواند میانجی پردردی باشد (23)، بنابراین کاهش آن منجر به فعالیت ضدّ دردی می‌شود. فلاونوئیدها با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز، تولید پروستاگلاندین‌ها را از اسیدآراشیدونیک در پاسخ به محرّک‌های التهابی مهار می‌نمایند و بدین ترتیب موجب تخفیف احساس درد می‌شوند (24). عصاره گیاه سعد، حاوی ترکیبات فلاونوئیدی بوده و دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی است (1). به نظر می‌رسد، فلاونوئیدهای موجود در عصاره گیاه، با مهار سیکلواکسیژناز در بافت ملتهب‌شده، مانع از تشکیل پروستاگلاندین‌ها می شوند.

پروستاگلاندین‌ها بخشی از پاسخ التهابی هستند و یک عامل اصلی در تورّم و درد هستند. پروستاگلاندین‌ها همچنین سبب تحریک رسپتورهای درد، هم به‌صورت مستقیم و هم با بالابردن حساسیّت آنها به سایر عوامل مانند برادی‌کینین می‌گردند.

اثر ضدّ درد محیطی ممکن است از طریق مهار سیکلواکسیژنازها و یا لیپواکسیژنازها و سایر واسطه‌های التهابی صورت گیرد. اسیداستیک باعث ایجاد درد از طریق آزادسازی مواد درون‌زاد (برادی‌کینین، سرتونین، هیستامین، پروستاگلاندین، ماده p) که از انتهای عصب درد آزاد می‌شوند، می‌گردد (1). در این مطالعه، تزریق عصاره سعد باعث کاهش انقباضات شکمی ناشی از اسیداستیک گردید. به‌نظر می‌رسد، مکانیسم‌های مختلفی از قبیل سیستم سمپاتیک، از طریق مهار آزادسازی آمین‌ها، سیکلواکسیژنازها و متابولیت‌های آنها، در کاهش انقباضات عضلانی دخالت دارد (1).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که تزریق عصاره هیدروالکلی گیاه سعد کوفی، ضمن بهبود سطح گلوکز خون

موش‌های دیابتی باعث آثار ضدّ دردی حاد و مزمن ناشی از محرّک‌های شیمیایی و حرارتی می‌شود. پیشنهاد می‌شود، در تحقیقات آینده به بررسی جداگانه مواد مؤثّره این گیاه و نیز بررسی دقیق مکانیسم‌های ضدّ دردی آنها پرداخته شود.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله، مراتب تشکر وافر خود را از همکاری‌های بی‌دریغ خانم‌ها معصومه احمدپور و مریم مظفری اعلام می‌دارند.

منابع:

1- Soumaya KJ, Dhekra M, Fadwa C, Zied G, Ilef L, Kamel G, Leila CG. Pharmacological, antioxidant, genotoxic studies and modulation of rat splenocyte functions by Cyperus rotundus extracts. BMC Complem Altern Med. 2013; 13(1): 28.

2-Shirafkan T, Sarihi A, Komaki AR. Role of capsaicin receptors in periaqueductal gray on pain modulation in diabetic rats. Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences Septamber. 2013; 17(4): 345-51. [Persian]

3-Khalili Najafabadi M, Rahmati B. Analgesic effect of alcoholic Datura stramonium L. seed extract on stereptozotocine-induced diabetic male rats. Journal of Medicinal Plants. 2005; 4(14): 21. [Persian]

4- Sonnett TE, Levien TL, Gates BJ, Robinson JD, Campbell RK. Diabetes mellitus, inflammation and obesity: Proposed treatment pathways for current and future therapies. Ann Pharmacother. 2010; 44(4): 701-11.

5- Nakamura-Craig M, Follenfant RL. Effect of lamotrigine in the acute and chronic hyperalgesia induced by PGE2 and in the chronic hyperalgesia in rats with streptozotocin-induced diabetes. pain. 1995; 63(1): 33-7.

6- Zargari A. Medicinal Plants. 5th ed. Tehran: Tehran University Publications; 1993. [Persian]

7- Nagulendran KR, Mahesh R, Hazeena B. Preventive role of *cyperus rotundus* rhizomes extract on age associated changes in glucose and lipids. Pharmacologyonline. 2007; 2: 318-25.

8- Mojab F, Vahidi H, Nikavar B, Kamalinezhad M, Chemical components of essential oil and antimicrobial effects of rhizomes from Cyperus rotundus L. Journal of Medicinal Plants. 2009; 8(32): 91-7. [Persian]

9- Rollins, John W. Composition and method of treatment of diabetes. United States Patent Hakky. 1989; 4,826,684.

10- Roghani M, Baluchnejadmojarad T. hypoglycemic and hypolipidemic effect and antioxidant activity of chronic epigallocatechin-gallate in streptozotocin-diabetic rats. Pathophysiology. 2010; 17(1): 55-9.

11- Luo Y, Kaur C, Ling EA. Neuronal and glial response in the rat hypothalamus-neurohypophysis complex with streptozotocin-induced diabetes. Brain Res. 2002; 925(1): 42-54.

12- Baluchnejadmojarad T, Roghani M, Roghani-Dehkordi F. Antinociceptive effect of Teucrium polium leaf extract in the diabetic rat formalin test. J Ethnopharmacol. 2005; 97(2): 207-10.

13- Mansouri MT1, Farbood Y, Sameri MJ, Sarkaki A, Naghizadeh B, Rafeirad M. Neuroprotective effects of oral gallic acid against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine in rats. Food Chem. 2013; 138(2-3): 1028-33.

14- Zhao CS, Tao YX, Tall JM, Donovan DM, Meyer RA, Raja SN. Role of μ-opioid receptors in formalin-induced pain behavior in mice. Exp Neurol. 2003; 184(2): 839-45.

15- Farzin D, Soorteje KH. To study the opiod and Dopaminergic effects and medanisms of Dertromethorphan on pain induced by acetic acid on Rat, using abdominal writhing test. Journal of Mazandaran University of Medical Science. 2001; 11(33): 1-14. [Persian]

16- Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J. Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. Pain. 1993; 53(1): 81-8.

17- Raut NA, Gaikwad NJ. Antidiabetic activity of hydro-ethanolic extract of Cyperus rotundus in alloxan induced diabetes in rats. Fitoterapia. 2006; 77(7-8): 585-8.

18- Sadeghzadeh F , Eidi A , Parivar K , Mazooji A . Hypoglycemic Effect of Alcoholic Extract of Salvia nemorosa in Normal and Diabetic Male Rats. Pejouhesh. 2008; 32 (3) :233-238.[Persian]

19- Cese?a RM, Calcutt NA. Gabapentin prevents hyperalgesia during the formalin test in diabetic rats. Neurosci Lett. 1999; 262(2): 101-4.

20- Sharma S, Kulkarni SK, Chopra K. Effect of resveratrol, a polyphenolic phytoalexin, on thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. Fundam Clin Pharmacol. 2007; 21(1): 89-94.

21- Alcaraz MG, Houli JRS. Action of flavonoids and the novel anti-inflammatory flavones, hyperlactin-8-glucoside, on prostaglandin biosynthesis and inactivation. Biochem Pharmacol. 1985; 34 (14): 2477-82.

22- Toker G, Küpeli E, Memisoğlu M, Yesilada E. Flavonoids with antinociceptive and anti-inflammatory activities from the leaves of Tilia argentea (silver linden). J Ethnopharmacol. 2004; 95 (2-3): 393-7.

23- Ozek M, Uresin Y, Güng?r M. Comparison of effects of specifics and nonspecific inhibition of nitric oxide synthase on morphine analgesia, tolerance and dependence in mice. Life Sci. 2003; 72 (17): 1943-51.

24- Kupeli E, Tadi LL, Akdemir ZS, Yesilada E. Estimation of antinociceptive and anti-inflammatory activity on Geranium Pretense subsp. Finitinum and its phenolic compounds. J Ethnopharmacol. 2007; 114(2): 234-40.

Abstract *Original Article*

Effects of Cyperus Rtundus hydroalcoholic extract .on antineuralgia in diabetic rats

Sima Nasri[1], Mohsen Naseri[2], Maryam Majd Barzoki[3]

Background and Aim: Hyperalgesiua is a symptom of neuropathy due to diabetes. The present study aimed at investigating . antineurologic effect of hydroalcoholic extract of *Cyperus Rotundus* in diabetic rats**.**

Materials and Methods: In this experimental study, the rats were randomly divided into seven equal groups; i.e. control, *Cyperus Rotundus* treated control (dose 100mg/kg), diabetic, diabetic receiving sodium salicylate (dose 200 mg/kg) , ., and 3 more diabetic groups peritoneally receiving . *Cyperus Rotundus extract* doses of 1mg/kg, 10mg/kg, 100mg/kg, respectively. The injections. were performed one week after diabetes induction for two weeks. Then, thermoalgesia rate in the subjects was assessed using formalin, acetic acid, and tail immersion of the rats in hot water.

Results: *Cyperus rotundus* extract significantly reduced both phases of formalin-induced pain in a dose-dependent manner of 10mg/kg and 100mg/kg followed by a significant decrease of antineuragia ($P<0.001$ and $P<0.01$, repectively) . In the hot water tail immersion test, the treatment of the dose-dependent extract was followed by a significant increase in tail immersion latency in hot water compared to non- treated diabetic group ($P<0.1$, $P<0.05$ and $P<0.00$, respectively1). In the acetic acid test. treatment with dose-dependent extract decreased the number of abdominal compressions compared to the control and non-treated diabetic groups.

Conclusion: Administration of *Cyperus rotundus* extract for 2 weeks .increased thermoalgia tolerance and reducedchemical pain in an experimental model of diabetes mellitus rats . Thus, this administration can act as an auxiliary treatment for diabetic hyperalgesia.

Key Words: *Cyperus rotundus* , Diabetes Mellitus, antineuralgia , Streptozotocin,Rat.

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2014; 21 (3): 300-311.

Received: November 22, 2013 ***Accepted: March 11, 2014***

[1] *Corresponding author; Associate professor, Department of Biology, Faculty of Science, East Tehran Payam Noor University, Tehran, Iran s_nasri2000@yahoo.com*
[2] *Associate professor of Pharmacology, Clinical Trial Research Center of Traditional Medicine, Shahed University, Tehran, Iran;*
[3]. *MA Noor, Noor University of Tehran, Tehran, Iran*