

Effect of Hydroalcoholic Extract of *Kelussia odoratissima* Mozaffarian on Uterus Contractions of Mature Rats

Jafarzadeh L.¹ PhD, Habibian R.² PhD, Rafian Kouhpayeh M.* PhD, Mohammadzadeh Z.³ MD

*Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Sharekord, Iran

¹Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Science, Shahrekord, Iran

²Infectious Disease Department, Medicine Faculty, Shahrekord University of Medical Science, Shahrekord, Iran

³Medical Sciences Department, Faculty of Medicine, Shahrekord University of Medical Science, Shahrekord, Iran

Abstract

Aims: *Kelussia odoratissima* is a plant from Umbelliferae family that has nutritional and pharmacological properties. The antispasmodic effect of this plant has been mentioned in Iranian traditional medicine. The aim of study was to assess the effect of alcoholic extract of *Kelussia odoratissima* on uterus contractions of adult rats.

Materials & Methods: In this experimental study, 16 adult female Wistar rats were studied and were randomly divided into two groups (each consisted of 8 rats); receiver of Tyrod solution (first group) and receiver of Dejalon solution (second group) groups. A 10-15mm sample of uterus smooth muscle were placed in an organ bath containing Tyrod or Dejalon solution (10ml), and contractions were recorded with Isometric method after inducing with KCl and Oxytocin. The 0.125, 0.25 and 0.5mg/ml final concentrations of the alcoholic extract of *Kelussia odoratissima* was added to the organ bath. Data were statistically analyzed by SPSS 17 software using repeated measures ANOVA.

Findings: The alcoholic extract of *Kelussia odoratissima* significantly decreased the KCl-induced ($p<0.001$) and Oxytocin-induced ($p<0.002$) contractions in a concentration dependent manner.

Conclusion: The alcoholic extract of *Kelussia odoratissima* inhibits the contractions of adult rat uterus in a concentration dependent manner.

Keywords

Kelussia odoratissima [Not in MeSH];

Uterine Contraction [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68014590>];

Rats [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68051381>];

Potassium Chloride [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68011189>];

Oxytocin [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68010121>]

* Corresponding Author

Tel: +983833346692

Fax: +980833349506

Address: Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Rahmatiyeh, Shahrekord, Iran

rafiian@yahoo.com

Received: May 1, 2015

Accepted: July 7, 2015

ePublished: September 20, 2015

اثر عصاره الکلی کرفس کوهی بر انقباضات رحم موش صحرایی بالغ

لعبت جعفرزاده PhD

مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

رویا حبیبیان PhD

گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

محمود رفیعیان کوهپایه* PhD

مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

زهرة محمدزاده MD

گروه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

چکیده

اهداف: کرفس کوهی، گیاهی از خانواده چتریان و دارای خواص غذایی و دارویی است که در طب سنتی ایران به خاصیت ضداسپاسم آن اشاره شده است. هدف این تحقیق، بررسی اثر عصاره الکلی برگ کرفس کوهی بر انقباض‌های رحم موش صحرایی بالغ بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۶ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد ویستار مورد مطالعه قرار گرفتند. موش‌ها به صورت تصادفی به دو گروه ۸تایی شامل؛ گروه دریافت‌کننده محلول تایرود (گروه اول) و گروه دریافت‌کننده محلول دی‌الون (گروه دوم) تقسیم شدند. نمونه رحم به طول ۱۵-۱۰ میلی‌متر در حمام بافت حاوی محلول تایرود یا دی‌الون، با حجم ۱۰ میلی‌لیتر قرار داده شد و انقباض‌های ناشی از کلروپتاسیم و اکسی-توسین به روش ایزومتریک ثبت شد. عصاره الکلی کرفس کوهی با غلظت نهایی ۰/۵، ۰/۲۵ و ۰/۱۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به حمام بافت اضافه شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 17 و توسط آزمون آنالیز واریانس به روش اندازه‌های تکراری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: عصاره الکلی کرفس کوهی، انقباض‌های رحمی ناشی از کلروپتاسیم ($p < 0.001$) و اکسی‌توسین ($p < 0.002$) را به صورت وابسته به غلظت به طور معنی‌داری کاهش داد.

نتیجه‌گیری: عصاره الکلی کرفس کوهی، انقباض‌های رحم موش صحرایی بالغ را به صورت وابسته به غلظت مهار می‌کند.

کلیدواژه‌ها: کرفس کوهی، انقباضات رحمی، موش صحرایی، کلروپتاسیم، اکسی‌توسین

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۲/۱۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۴/۱۶

*نویسنده مسئول: rafieian@yahoo.com

مقدمه

درمان متداول دیسمنوره یا انقباض‌های دردناک عضلات رحم، اغلب استفاده از داروهای شیمیایی مانند مهارکننده‌های پروستاگلاندین‌ها و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی و قرص‌های

جلوگیری از حاملگی است که دارای عوارض جانبی متعدد هستند [۱].

مطالعات مختلف نشان داده است که زنان تمایل زیادی به استفاده از داروهای گیاهی دارند و معمولاً به‌طور مکرر برای درمان مشکلاتی همچون سندروم روده تحریک‌پذیر، رفع علائم منوپوز، اختلالات قاعدگی، اختلالات خلق و پیشگیری از پوکی استخوان از داروهای گیاهی استفاده می‌کنند [۲]. یکی از گیاهانی که مصرف خوراکی زیادی دارد و بیشتر به‌عنوان چاشنی مصرف می‌شود، کرفس کوهی است [۳]. کرفس (آبیوم گراوئولنس)، یکی از گیاهان دارویی است که در بسیاری از نقاط جهان می‌روید و یکی از انواع آن کرفس کوهی است [۴]. این گیاه متعلق به خانواده چتریان (أمیلیفرا) است [۵]. به کرفس کوهی در فارسی کلوس نیز گفته می‌شود [۶] و در مناطقی از استان چهارمحال و بختیاری، اصفهان و کهگیلویه و بویراحمد رویش دارد [۴]. این گیاه به قدری مورد علاقه و مصرف مردم محلی است که در فصل برداشت قیمت آن افزایش یافته و اکنون جزء گیاهان در خطر انقراض است [۶].

طی تحقیقات انجام‌شده روی خواص فارماکولوژیک این گیاه، اثرات ضد درد و ضدالتهاب [۷]، آرام‌بخش [۸]، فیبرینولیتیک [۹]، کاهنده اسید و پیسین [۱۰] و تقویت‌کننده حافظه [۱۱] مشاهده شده است. همچنین بر طبق مطالعات انجام‌شده، این گیاه دارای ترکیبات فلاونوئید، ترکیبات فتالیدی، اسیدهای چرب و مواد فنولی است که اثرات پیشگیری از سرطان [۱۲] و محافظت از کبد [۱۳] به آنها نسبت داده شده است. همچنین به‌دلیل دارا بودن ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی، این گیاه دارای خاصیت مهار رادیکال آزاد و اثرات آنتی‌اکسیدانی است [۱۴]. در طب سنتی از این گیاه برای درمان برخی اختلالات مانند رماتیسم، سرماخوردگی، سرفه، فشار خون، چربی خون و دل‌درد استفاده می‌شود [۱۵]. با سبزشدن گیاه بر میزان ترکیبات فلاونوئید و فتالیدی افزوده می‌شود. از جمله اثرات ترکیبات فوق می‌توان به فعالیت آنتی‌باکتریال و آنتی‌میکروبیال آن اشاره کرد [۱۶].

تحقیقات انجام‌شده حاکی از آن است که این گیاه می‌تواند به‌طور قابل توجهی میزان کلسترول، HDL (لیپوپروتئین با چگالی بالا) و LDL (لیپوپروتئین با چگالی پایین) خون را کاهش دهد. بنابراین از اثرات مفید آن می‌توان در سیستم قلب و عروق و درمان آترواسکلروز استفاده کرد [۱۷]. از دیگر خصوصیات کرفس کوهی اثر ضددیابتی، ضدالتهابی و ضدآلرژی آن است [۷، ۱۶، ۱۷]. گزارش شده است که ماده آپیجین استخراج‌شده از کرفس می‌تواند با مهار جریان Ca^{2+} از طریق کانال‌های کلسیم سبب شل شدن آنورت موش صحرایی شود [۱۸]. مطالعه‌ای که روی اثر کرفس کوهی بر عضلات صاف روده باریک موش صحرایی بالغ انجام شده، نشان می‌دهد این عصاره انقباض‌های ایلئوم موش صحرایی را مهار می‌کند و می‌توان از آن برای رفع اسپاسم‌های روده استفاده

۱۵ میلی‌متر مجزا شد. سپس این قطعات بلافاصله با محلول دیژالون شامل: CaCl_2 (۱/۸ میلی‌مول بر لیتر)، KCl (۲/۶۸ میلی‌مول بر لیتر)، 3NaHCO_3 (۱۱/۹ میلی‌مول بر لیتر)، MgCl_2 (۱/۰۵ میلی‌مول بر لیتر)، NaH_2PO_4 (۰/۴۲ میلی‌مول بر لیتر)، NaCl (۱۳۷ میلی‌مول بر لیتر) و گلوکز (۵/۵ میلی‌مول بر لیتر) یا تایرود شامل: CaCl_2 (۰/۳ میلی‌مول بر لیتر)، MgCl_2 (۱/۴ میلی‌مول بر لیتر)، NaCl (۱۵۴ میلی‌مول بر لیتر)، KCl (۵/۶ میلی‌مول بر لیتر)، NaHCO_3 (۱/۷ میلی‌مول بر لیتر) و گلوکز (۵/۵ میلی‌مول بر لیتر) سرد و اکسیژنه شسته شدند [۱۴]. بافت‌های اضافی از قطعات رحم جدا شد و نمونه‌ها درون حمام بافت با حجم ۱۰ میلی‌لیتر که به‌طور دائم اکسیژنه می‌شد قرار داده شدند، به‌طوری که از یک طرف به گیره استیل در ته حمام بافت و از بالا به‌وسیله قلاب و نخ به ترانس‌دیوسر ایزومتریک متصل شده و تحت یک گرم کشش قرار داده شدند. دمای حمام بافت 29°C و دوره سازگاری بافت ۴۵ تا ۶۰ دقیقه بود که طی این دوره، هر ۱۵ دقیقه محلول حمام تعویض می‌شد. انقباض‌های رحم به‌وسیله دستگاه فیزیوگراف (Harvard Universal Oscillograph؛ انگلستان) با سرعت ۰/۱ میلی‌متر در ثانیه روی کاغذ ثبت شد. به‌منظور جلوگیری از تغییر ترکیب محلول حمام، عصاره و مواد استفاده‌شده همگی در محلول تایرود یا دیژالون حل شدند.

در گروه اول که از محلول تایرود استاندارد استفاده شد، انقباض با استفاده از کلروپتاسیم با غلظت ۶۰ میلی‌مول ایجاد شد. پاسخ‌های انقباضی در حضور عصاره کرفس کوهی با غلظت‌های نهایی ۰/۵، ۰/۲۵ و ۰/۱۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر ثبت شد. همچنین در گروه دوم که از محلول دیژالون استفاده شد، انقباض با استفاده از اکسی‌توسین (Weimer Pharma؛ آلمان) با غلظت ۱۰ میلی‌واحد بر میلی‌لیتر ایجاد شد. در این محلول میزان حرکات خودبه‌خودی رحم بسیار کمتر بوده و لذا انقباض‌های ناشی از اکسی‌توسین با انقباض‌های خودبه‌خودی مخلوط نمی‌شوند. در تجربیات اکسی‌توسین، ۲۴ ساعت قبل از آزمایش، به موش‌ها استرادیول‌والریت با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت زیرجلدی تزریق شد [۲۴]. پاسخ‌های انقباضی در حضور عصاره کرفس کوهی با غلظت‌های نهایی ۰/۵، ۰/۲۵ و ۰/۱۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر ثبت شد.

طی دو مرحله جداگانه و به‌فاصله ۱۰ دقیقه، تاثیر ۳ دقیقه حضور اکسی‌توسین یا کلروپتاسیم ثبت شد تا از تکرارپذیر بودن انقباض، مشابه بودن مقدار انقباض و پایدار بودن آن طی حضور ۳ دقیقه‌ای اکسی‌توسین یا کلروپتاسیم اطمینان حاصل شود. در مرحله بعد و پس از ۱۰ دقیقه استراحت، به‌طور مجدد اکسی‌توسین یا کلروپتاسیم با همان غلظت به حمام بافت اضافه شد. پس از یک دقیقه حضور کلروپتاسیم یا اکسی‌توسین، عصاره با غلظت نهایی ۰/۱۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به حمام بافت اضافه شد و ۲ دقیقه فرصت داده شد تا تاثیر خود را نشان دهد. پس از شست‌وشو و ۱۰

کرد [۱۹]. براساس مطالعه صورت‌گرفته، عصاره کرفس می‌تواند شدت اثر و طول دوره اثر فنوباریتول و آمینوپیرین را افزایش دهد [۲۰].

علی‌رغم مطالبی که در بالا اشاره شد، در بررسی منابع اطلاع‌رسانی با وجود جست‌وجوی فراوان درباره اثرات کرفس کوهی، مطالعه‌ای که نشان‌دهنده تحقیق قبلی روی عضلات صاف رحم باشد، یافت نشد. در طب سنتی، عقیده بر این است که کرفس کوهی موجب تسکین دردهای دوره قاعدگی می‌شود، اما در این مورد سند علمی معتبری وجود ندارد. لذا هدف از انجام این مطالعه، تعیین اثر ضدانقباضی عصاره الکلی کرفس کوهی بر رحم موش صحرایی بالغ در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی ۱۶ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد ویستار، تهیه‌شده از خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، در قفس‌های مناسب در خانه حیوانات در دمای $23-24^\circ\text{C}$ و رطوبت مناسب و در سبکل روشنایی ۱۴ ساعته و تاریکی ۱۰ ساعته نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. معیارهای ورود، موش‌های صحرایی نژاد ویستار ماده و معیارهای خروج، موش‌های صحرایی بالغ باردار بود. موش‌ها به‌صورت تصادفی به دو گروه ۸ تایی شامل: گروه دریافت‌کننده محلول تایرود (گروه اول) و گروه دریافت‌کننده محلول دیژالون (گروه دوم) تقسیم شدند. تعیین حجم نمونه براساس مقاله‌های مشابه بود.

روش عصاره‌گیری: برای تهیه عصاره الکلی گیاه از روش خیساندن استفاده شد. در این روش، کرفس کوهی توسط پژوهشگر در استان چهارمحال و بختیاری جمع‌آوری شده و پس از تایید توسط متخصص گیاه‌شناسی در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا پس از گذراندن مراحل خشک کردن در سایه، گیاه مورد نظر به‌صورت پودر درآمد و سپس عمل عصاره‌گیری در دمای $20-25^\circ\text{C}$ به‌کمک اتانول ۷۰٪ انجام شد. برای این منظور پودر مورد نظر به حلال اضافه شد تا خیسانده شود. ۵۰۰ گرم از گیاه در ۲۰۰۰ سی‌سی اتانول ریخته شد تا آن را بپوشاند. ۴۸ ساعت بعد، پس از صاف کردن عصاره، عصاره‌گیری دوم‌رتبه تکرار شد. مجموعه عصاره جمع‌شده گیاه به دستگاه تقطیر در خلأ منتقل و تغلیظ شد. سپس با استفاده از آن در حرارت 40°C خشک شد [۲۳-۲۱]. لازم به ذکر است که الکل مورد استفاده در این روش تبخیر شده و بر نتایج آزمایش بی‌تاثیر بود.

آماده‌سازی بافت و روش کار: حیوانات در روز آزمایش با کلروفورم بی‌هوش شده و پس از برش دادن شکم حیوان در خط میانی، از بخش میانی شاخ رحمی، قطعه‌ای به‌طول حدود ۱۰ تا

L آن در رحم به‌اثبات رسیده است [۲۶] را باز نموده و با افزایش کلسیم درون سلولی سبب انقباض می‌شود. وراپامیل (مسدودکننده کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ)، مانع از بروز انقباض ناشی از کلروپتاسیم شده و پیشنهاد شده است مواردی که بتوانند سبب کاهش انقباض ناشی از کلروپتاسیم شوند، اثر خود را از طریق انسداد کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ اعمال می‌کنند [۲۷]. لذا به‌نظر می‌رسد بخشی از عملکرد مهاری عصاره کرفس کوهی با همین روش انجام شده باشد.

اکسی‌توسین نیز با پیوند به رستپورهای اختصاصی خود سبب افزایش ورود کلسیم از کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L شده و از طرف دیگر با فعال کردن آنزیم فسفولیپاز C موجب افزایش سنتز اینوزینول‌تری فسفات (IP3) شده که به‌نوبه خود موجب رهایش کلسیم از منابع درون سلولی می‌شود [۲۸]. لذا اثر مهاری عصاره بر انقباض ناشی از اکسی‌توسین، می‌تواند نتیجه اختلال در یک یا هر دو روش مذکور باشد. ولی چنانچه عصاره با ورود خود به درون سلول موجب اختلال در عملکرد IP3 شده باشد، می‌بایست این اثر مهاری از پایداری بیشتری برخوردار باشد، در حالی که در تمامی موارد، شست‌وشوی بافت و تعویض محلول حمام بافت سبب از بین رفتن اثر مهاری عصاره می‌شد. بنابراین به‌نظر می‌رسد عصاره بر سطح سلول اثر کرده باشد. در تجربه حاضر مشاهده شد که استفاده مکرر از محرک‌های فوق موجب خستگی عضله رحم نشده و بنابراین اثرات مهاری مشاهده‌شده مربوط به اثر عصاره بوده و نتیجه خستگی بافت نبوده است.

مطالعات زیادی اثرات Z-لیگوستیلید را مورد بررسی قرار داده‌اند. به‌عنوان نمونه مشخص شده است که این ماده سبب شل شدن عضله صاف شده، گردش خون را افزایش می‌دهد و دارای اثرات ضداسم و ضد درد است. همچنین از طریق مکانیزم‌های آنتی‌اکسیدانی ضدآپوپتوزی از ایسکمی مغزی جلوگیری می‌کند [۸]. [۲۹]. از آنجا که کرفس کوهی سرشار از Z-لیگوستیلید است [۲۹]، احتمال دارد اثرات ضدانقباضی مشاهده‌شده در تحقیق حاضر ناشی از ماده Z-لیگوستیلید موجود در عصاره کرفس کوهی باشد.

از آنجا که مشخص شده است فتالیدها دارای اثرات ضداسپاسم هستند، مطالعات زیادی صورت گرفته است تا مکانیزم اثر آنها را روشن سازد. برای مثال مطالعات زیادی درباره اثرات مهاری و شل‌کنندگی بوتیلیدین‌فتالید و ایزومر Z آن در بسیاری از بافت‌های بدن مثل عروق مختلف خونی، روده، دستگاه تنفس و دستگاه تناسلی صورت گرفته است. این مطالعات نشان می‌دهند که این فتالیدها انقباض‌های ناشی از کلروپتاسیم و فنیل‌فرین در عروق خونی را مهار می‌کنند. مکانیزمی که برای این اثر پیشنهاد شده است مکانیزم غیروابسته به اندوتلیوم رگ بوده و به‌نظر می‌رسد کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ در این عمل نقش دارند. علاوه بر تاثیر کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ، مکانیزم دیگری که

دقیقه استراحت، مشابه مرحله قبل به‌طور مجدد کلروپتاسیم یا اکسی‌توسین و عصاره، ولی با غلظت بالاتر ۰/۵ و ۰/۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به حمام اضافه شد [۲۵]. در تمامی مراحل آزمایش، روش‌های استاندارد مربوط به ملاحظات اخلاقی کار با حیوانات رعایت شد و موش‌ها در ابتدا در شرایط استاندارد به‌وسیله کلروفورم بی‌هوش شده و پس از خارج‌نمودن شاخ رحمی کشته شدند.

روش آماری: داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 17 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. درصد تغییرات نیروی انقباضی بافت رحم به‌صورت میانگین آماری محاسبه شد. برای مقایسه اثر مهاری غلظت‌های مختلف عصاره کرفس کوهی در داخل هر گروه از آزمون آنالیز واریانس به‌روش اندازه‌های تکراری استفاده شد.

یافته‌ها

حداکثر انقباض‌های ناشی از کلروپتاسیم و اکسی‌توسین ۱۰۰٪ در نظر گرفته شد و تاثیر غلظت‌های مختلف عصاره کرفس کوهی با آن سنجیده شد.

عصاره کرفس کوهی به‌طور معنی‌دار به‌صورت وابسته به غلظت سبب کاهش نیروی انقباضی رحم موش صحرایی ناشی از کلروپتاسیم ($p < 0/001$) و نیز کاهش نیروی انقباضی رحم موش صحرایی ناشی از اکسی‌توسین ($p < 0/002$) شد (جدول ۱).

جدول ۱) مقایسه میانگین آماری درصد اثر مهاری غلظت‌های مختلف عصاره الکلی کرفس کوهی بر انقباض ناشی از کلروپتاسیم و اکسی‌توسین در رحم موش صحرایی

روش ایجاد انقباض رحمی	درصد اثر مهاری
ناشی از کلروپتاسیم	
غلظت ۰/۱۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	۱۹/۵±۴/۰
غلظت ۰/۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	۷۴/۱±۱/۰
غلظت ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	۹۵/۸±۷/۰
ناشی از اکسی‌توسین	
غلظت ۰/۱۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	۲۵/۳±۱۲/۰
غلظت ۰/۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	۷۱/۷±۱۹/۰
غلظت ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	۹۶/۸±۴/۰

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، عصاره الکلی برگ کرفس کوهی تهیه‌شده از منطقه کوه‌رنگ چهارمحال و بختیاری توانست انقباض‌های ناشی از کلروپتاسیم و اکسی‌توسین را در رحم موش‌های صحرایی کاهش دهد. کاهش انقباض‌های رحمی در هر دو مورد قابل ملاحظه و وابسته به غلظت عصاره الکلی کرفس کوهی بود.

افزایش غلظت پتاسیم خارج سلولی با ایجاد دپولاریزاسیون سلول‌های عضله صاف، کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ که نوع

نتیجه گیری

عصاره الکلی کرفس کوهی، اثر مهاری وابسته به غلظت بر انقباض‌های رحمی موش صحرایی نژاد ویستار ناشی از کلروریتاسیم و اکسی‌توسین دارد.

تشکر و قدردانی: این تحقیق حاصل پایان‌نامه پزشکی عمومی و طرح تحقیقاتی به شماره ۱۶۸۷ در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد است و با همکاری مرکز تحقیقات گیاهان دارویی و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد انجام شده است که بدین وسیله از زحماتشان تقدیر و تشکر می‌شود.

تأییدیه اخلاقی: در تمامی مراحل آزمایش، روش‌های استاندارد مربوط به ملاحظات اخلاقی کار با حیوانات رعایت شد.

تعارض منافع: موردی از طرف نویسندگان بیان نشده است.

منابع مالی: این پژوهش با حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد انجام شده است.

منابع

- 1- French L. Dysmenorrhea in adolescents: Diagnosis and treatment. *Pediatr Drugs*. 2008;10(1):1-7.
- 2- Serashti M, Azari P, Rafiean M, Kheiri S. Use of herbal medicines by pregnant women in Shahr-e-Kord. *J Reprod Infertility*. 2006;7(2):125-31.
- 3- Omidbaigi R, Sefidkon F, Saeedi K. Essential oil content and composition of *Kelussia odoratissima* Mozaff as an Iranian endemic plant. *J Essent Oil Bearing Plants*. 2008;11(6): 594-7.
- 4- Salimi M, Ebrahimi A, Shojaee Asadieh Z, Saei Dehkordi SS. Essential oil composition of *Kelussia odoratissima* Mozaff. *Ir J Med Aromatic Plants*. 2010;26(2):147-56.
- 5- Yousefzadeh Z, Karimi A. Anti-inflammatory Effects of *Kelussia odoratissima* in Rats Model of Rheumatoid Arthritis. *Am J Ethnomed*. 2014;1(1):50-5.
- 6- Askari-Khorasgani O, Mortazaeinezhad F. Chemical composition of wild celery (*Kelussia odoratissima*) cultured in-vitro and from its local habitat. *J Essent Oil Bear Pl*. 2015;18(2):489-95.
- 7- Asgary S, Naderi G, Dashti G, Paknahad Z. Effect of *Amirkabiria odoratissima* mozaffarian on the development and progression of fatty streaks in hypercholesterolemic rabbits. *Phytother Res*. 2004;18(5):370-2.
- 8- Rabbani M, Sajjadi SE, Sadeghi M. Chemical composition of the essential oil from *Kelussia odoratissima* Mozaff and the evaluation of its sedative and anxiolytic effects in mice. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(5):843-8.
- 9- Sajjadi SE, Shokoohinia Y, Mehramiri P. Isolation and characterization of steroids, phthalide and essential oil of the fruits of *Kelussia odoratissima* Mozaff., an endemic mountain celery. *Res Pharm Sci*. 2013;8(1):35-41.
- 10- Kheirandish M, Behbahani M. Evaluation of cytotoxic effect of leaves, shoots, seeds, flowers and roots extracts of *Kelussia odoratissima* Mozaff grown in Kohrang and Freydonshahr regions. *Res Med*. 2014;38(4):221-5. [Persian]

برای اثر E-لیگوستیلید در سیستم عصبی مرکزی پیشنهاد شده است، مهار از طریق سیستم آدرنرژیک و نیز مهار از طریق فعال کردن گیرنده‌های گابای A است [۳۰]. در نتیجه ممکن است که عصاره کرفس کوهی به‌خاطر داشتن ترکیب فتالیدی E-لیگوستیلید از طریق یکی از دو مکانیزم ذکرشده بالا سبب مهار انقباض‌های رحمی شود.

در مطالعات دیگر مشخص شده است که فتالیدهای موجود در برگ کرفس کوهی دارای اثرات مهارکنندگی پروستاگلاندین F2α هستند [۳۱]. همچنین مشخص شده است که این پروستاگلاندین‌ها سبب انقباض در بافت‌های ایزوله مختلفی از جمله رحم، نای، ایلیوم و عروق خونی می‌شوند [۳۲، ۳۳]. پروستاگلاندین F2α می‌تواند به‌عنوان لیگاندی برای دو نوع گیرنده غشایی مختلف به‌نام‌های گیرنده پروستاگلاندینی نوع E و گیرنده پروستاگلاندینی نوع F عمل کند [۳۴]. تحریک این گیرنده‌ها سبب فعال کردن مسیر فسفاتیدیل‌اینوزیتول و در نتیجه تامین کلسیم از منابع داخل سلولی و خارج سلولی می‌شود. بنابراین احتمال دیگری که برای تاثیر عصاره کرفس کوهی بر انقباضات رحمی ناحیه رحم موش صحرایی وجود دارد این است که فتالیدهای موجود در کرفس کوهی با مهار پروستاگلاندین‌های F2α مانع از فعال شدن مسیر فسفاتیدیل‌اینوزیتول شده، در نتیجه از ورود کلسیم از منابع داخلی و خارجی به سلول‌ها جلوگیری کرده و سبب رفع انقباض‌های ناشی از کلروریتاسیم و اکسی‌توسین در ناحیه رحم می‌شوند [۳۵].

با توجه به اینکه عصاره الکلی کرفس کوهی توانسته است اثر انقباض کلروریتاسیم و اکسی‌توسین را به‌صورت وابسته به غلظت مهار نماید، و اینکه دو محرک به‌کاررفته به‌طور عمده از طریق بازکردن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L عمل می‌کنند، می‌توان احتمال داد که عصاره حاضر به‌طریقی با انسداد کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L که وجود آن در رحم موش اثبات شده، موجب کاهش نیروی انقباض رحم شده است. پی‌بردن به مکانیزم دقیق عمل مهاری عصاره کرفس کوهی، مستلزم تحقیق بیشتر و اندازه‌گیری تغییرات غلظت کلسیم درون سلول است.

از محدودیت‌های این مطالعه، طولانی‌شدن زمان و له‌شدن بافت رحم هنگام اتصال به قلاب میله استیل بود که باعث عدم پاسخ بافت در بعضی از موارد به تحریکات شد که با استفاده از قلاب بسیار ظریف می‌توان موجب کاهش از دست‌رفتن بافت رحم شد. ضربات ناشی از برخورد حباب‌های اکسیژن موجود در حمام بافت به بافت رحم موجب ایجاد خطا در ثبت انقباض‌ها شد که می‌توان با استفاده از یک صفحه غربالی در مقابل حباب‌های اکسیژن، مانع از رسیدن این ضربات به بافت رحم شد. پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌ای حیوانی به‌منظور تعیین احتمال موتاژن‌بودن این ماده صورت گیرد. با توجه به نتایج این مطالعه و به‌علت ایجاد اختلال در تون رحم، استفاده از این گیاه در دوران حاملگی ممنوع است.

- induced seizures in male mice. *J Med Plants*. 2012;11(4):193-201. [Persian]
- 24- Gharib Naseri MK, Mard SA, Farbood Y. Effect of *Anethum Graveolens* fruit extract on rat uterus contractions. *Iran J Basic Med Sci*. 2006;8(4):263-70. [Persian]
- 25- Gharib Naser MK, Mazlumi H, Goshayesh M, Vakilzade G, Heydari A. Anhispasmodic effect of *Zataria multiflora* Boiss. Leaf Extract on the rat uterus. *Ir J Pharmaceutical Res*. 2006;5(2):131-36.
- 26- Ohya Y, Sperelakis N. Fast Na^+ and slow Ca^{2+} channels in single uterine muscle cells from pregnant rats. *Am J Physiol*. 1989;257(2 Pt 1):C408-12.
- 27- Kim BK, Ozaki H, Lee SM, Karaki H. Increased sensitivity of rat myometrium to the increased contractile effect of platelet activating factor before delivery. *Br J Pharmacol*. 1995;115(7):1211-4.
- 28- Sanborn B.M. Hormones and calcium: Mechanisms controlling uterine smooth muscle contractile activity. *The Litchfield Lecture. Exp Physiol*. 2001;86(2):223-37.
- 29- Asadiyeh Shojaei Z, Ebrahimi A, Salimi M. Chemical composition of three ecotypes of wild celery (*Kelussia odoratissima*). *J Herb Spice Med Pl*. 2011;17(1):62-8.
- 30- Bunel V, Antoine MH, Nortier J, Duez P, Stévigny C. Nephroprotective effects of ferulic acid, Z-ligustilide and E-ligustilide isolated from *Angelica sinensis* against cisplatin toxicity in vitro. *Toxicol In Vitro*. 2015;29(3):458-67.
- 31- Salimi M, Ebrahimi A, Saei-Dehkordi S S, Shojaei Z. Extraction and Identification of Chemical Composition of *Klussia odoritissima* Mozaff. *Iran J Med Aromatic Plants*. 2010;26(2):147-56. [Persian]
- 32- Phillippe M, Saunders T, Basa A. Intracellular mechanisms underlying prostaglandin $\text{F}_2\alpha$ -stimulated phasic myometrial contractions. *Am Physiol Society*. 1997;273(4):E665-73.
- 33- Beretta C, Cavalli M. A sheer pharmacologic approach to compare the contractile effects of $\text{PGF}_2\alpha$, DL-cloprostenol and D-cloprostenol on isolated uterine, tracheal, ileal and arterial smooth muscle preparations. *Theriogenology*. 2004;62(5):837-46.
- 34- Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties and functions. *Physiol Rev*. 1999;79(4):1193-226.
- 35- Gharib Naseri MK. Inhibitory effect of *Zizyphus Spina* Christi leaf extract on rat isolated uterus. *Jundishapur Sci Med J*. 2003;38(2):24-31. [Persian]
- 11- Cao YX, Zhang W, He JY, He LC, Xu CB. Ligustilide induces vasodilatation via inhibiting voltage dependent calcium channel and receptor-mediated Ca^{2+} influx and release. *Vascul Pharmacol*. 2006;45(3):171-6.
- 12- Kerry N, Rice-Evans C. Peroxynitrite oxidises catechols to o-quinones. *FEBS let*. 1998;437(3):167-71.
- 13- Lee TF, Lin YL, Huang YT. Studies on antiproliferative effects of phthalides from *Ligusticum chuanxiong* in hepatic stellate cells. *Planta Med*. 2007;73(6):527-34.
- 14- Ahmadi F, Kadivar M, Shahedi M. Antioxidant activity of *Kelussia odoratissima* Mozaff. in model and food systems. *Food Chem*. 2007;105(1):57-64.
- 15- Iravani M, Jaberol-Ansar Z. *Kelussia odoratissima*, an overthrowing plant in Central Zagros region. Tehran: Payam Sabz Publ. 2005. p. 39.
- 16- Asgari S, Naderi Gh, Jafariyan A, Askari N, Behagh AR. Fibrinolytic activity of *Amirkabiria Odoratissima* Mozaffarian. *J Med plants*. 2005;1(13): 19-25.
- 17- Asgary S, Naderi Gh, Dashti Gh, Paknahad Z. Effect of *Amirkabiria odoratissima* Mozaffarian on development and progression of fatty streaks in hypercholesterolemic rabbits. *Phytotherapy Res*. 2004;18(5):370-2.
- 18- Ko FN, Huang TF, Teng CM. Vasodilatory action mechanisms of apigenin isolated from *Apium graveolens* in rat thoracic aorta. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1115(1):69-74.
- 19- Hojati MR, Sedighi Hafshejani M, Shahrani M. Effect of alcoholic extract of *Kelussia odoratissima* Mozaffarian on ileum contractions in rats. *J Sabzevar Uni Med Sci*. 2012;19(2):156-63.
- 20- Jakovljevic V, Raskovic A, Popovic M, Sabo J. The effect of celery and parsley juices on pharmacodynamics activity of drugs involving cytochrome P450 in their metabolism. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*. 2002;27(3):153-6.
- 21- Mehrabani M, Mehrabani M, Nematolahi H, Mehrabani M, Mansourinejad E, Raftari Sh. Effects of apple (*Malus domestica* Borkh.) diet on rat reproduction and sex ratio of offsprings. *J Kerman Univ Med Sci*. 2011;18(3):260-70.
- 22- Duraipandiyam V, Ayyanar M, Ignacimuthu S. Antimicrobial activity of some ethno medicinal plants used by Player tribe from Tamil Nadu. *BMC Complement Altern Med*. 2006;6:35.
- 23- Naderi F, Azhdari-Zarmehri H, Erami E, Sonboli A, Sofiabadi M, Mohammad-Zadeh M. The effect of *Tanacetum sonbolii* hydroalcoholic extract on PTZ