

## اثر ضد اسهالی عصاره هیدروالکلی گیاه آنگوزه بر موش‌های صحرائی

دکتر قادر جلیل زاده امین\*<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا یوسفی<sup>۲</sup>، دکتر صدیقه عباسی پور دلپوند<sup>۳</sup>

۱- استادیار بیماری‌های داخلی دام‌های بزرگ، گروه بیماری‌های درونی و کلینیکال پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران. ۲- دستیار جراحی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران. ۳- دانش آموخته دکتری دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** گیاه آنگوزه (*Ferula assa-foetida*) یک گیاه بومی در ایران است و در طب سنتی از آن برای درمان اختلالات معدی - رودهای استفاده می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر ضد اسهالی عصاره هیدروالکلی گیاه آنگوزه بر موش‌های صحرائی انجام شد. **روش بررسی:** در این مطالعه تجربی موش‌های صحرائی نر بالغ نژاد ویستار در گروه‌های کنترل منفی، کنترل مثبت و گروه‌های تجربی دریافت کننده خوراکی عصاره هیدروالکلی گیاه آنگوزه به صورت تصادفی قرار داده شدند. گروه کنترل منفی نرمال سالین دریافت نمودند. در گروه کنترل مثبت برای ارزیابی عبور روده‌ای مواد از آتروپین ( $0.1 \text{ mg/kg/bw}$ ) و برای ارزیابی اسهال از لوپرامید ( $3 \text{ mg/kg/bw}$ ) استفاده شد. گروه‌های تجربی اول تا سوم به ترتیب مقادیر ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از عصاره را دریافت نمودند. یک ساعت بعد از تجویز داروها و دوزهای مختلف عصاره تمامی حیوانات ۲ میلی‌لیتر روغن کرچک به صورت خوراکی دریافت کردند. اثر عصاره هیدروالکلی گیاه آنگوزه روی حرکات جلو برنده روده، اسهال القا شده به صورت تجربی و میزان تجمع مایعات ارزیابی شد. **یافته‌ها:** گاوآژ عصاره به مقدار  $5 \text{ g/kg}$  هیچ گونه اثر سمی در حیوانات ایجاد نمود. میانگین شاخص پرستالتیک در روش خوراکی برای غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، گروه کنترل و گروه دریافت کننده آتروپین به ترتیب ۹۷ درصد،  $65/88$  درصد،  $62/23$  درصد،  $16/19$  درصد و  $52/86$  درصد تعیین شد. با پایین‌ترین غلظت عصاره در همراهی با آتروپین اثر مهارتی بیشتر ( $P < 0.05$ ) در مقایسه با استفاده تنها از آتروپین مشاهده شد. عصاره به شکل غیرمعنی‌داری منجر به کاهش حجم مایعات تجمع یافته در داخل روده و نیز مهار حرکات جلو برنده القا شده در اثر تجویز روغن کرچک در موش‌ها گردید. عصاره آنگوزه به صورت وابسته به دوز باعث تاخیر در شروع اسهال گردید. لوپرامید و عصاره با بالاترین غلظت باعث کاهش معنی‌دار در تکرار دفع مدفوع و شدت اسهال گردید ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** عصاره هیدروالکلی گیاه آنگوزه اثر ضد اسهالی داشته و اثر خود را از طریق مهار ترشحات روده اعمال می‌کند.

**کلید واژه‌ها:** آنگوزه، اسهال، موش صحرائی

\* نویسنده مسؤول: دکتر قادر جلیل زاده امین، پست الکترونیکی [g.jalilzadeh@urmia.ac.ir](mailto:g.jalilzadeh@urmia.ac.ir)

نشانی: ارومیه، ابتدای جاده سلماس، دانشگاه ارومیه، کلینیک تخصصی دانشکده دامپزشکی، تلفن ۰۴۴-۳۲۷۷۴۷۳۷-۰۴۴، نمابر ۳۲۷۷۷۰۹۹  
وصول مقاله: ۱۳۹۴/۱۲/۱۲، اصلاح نهایی: ۱۳۹۵/۲/۲۸، پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۳/۱۹

### مقدمه

گیاهی در مقایسه با داروهای سنتتیک گرایش به مصرف گیاهان دارویی در درمان و پیشگیری از بیماری‌ها حتی توسط سازمان بهداشت جهانی در زمینه سیاست‌های دارویی گسترش پیدا کرده است (۵).

گیاه آنگوزه با نام علمی *Ferula assa-foetida* گیاهی از خانواده چتریان (Umbelliferae) است. گیاه آنگوزه در ایران به نام‌های خوراکوما و آنگوزکوما نیز معروف است. شاخه‌های پایایی این گیاه تا ۲/۵ متر هم می‌رسند و جنس آنها نرم و حاوی ماده‌ای نیمه جامد و اشک مانند است. این ماده اشکی شکل به تدریج از رنگ سفید مایل به زرد به صورتی یا بنفش و در نهایت به قرمز مایل به قهوه‌ای

اسهال منجر به افت شدید در حجم مایعات بدن شده و یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشتی درمانی به خصوص در کودکان سراسر دنیا است و سالانه موجب ۳۵ میلیون مرگ و میر در جهان می‌شود و یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر کودکان است (۱ و ۲). در ایران دومین علت مرگ کودکان بعد از عفونت تنفسی، اسهال است (۳). در موارد علل ویروسی و بیشتر عوامل باکتریایی اسهال درمان اصلی شامل اقدامات حمایتی مثل تصحیح کم‌آبی و نقایص الکترولیتی و درمان عوارض ثانویه ناشی از آسیب‌های مخاطی است (۱ و ۴). در چند سال اخیر به دلیل مزیت‌های استفاده از داروهای

و دسترسی آزادانه به آب داشتند. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه مورد تایید قرار گرفت و ملاحظات اخلاقی کار بر روی حیوانات رعایت شد.

**تعیین مقدار LD50 و دوز درمانی برای عصاره هیدروالکلی آنغوزه:** محاسبه مقدار LD50 با استفاده از روش Lorke (17) در دو مرحله انجام شد. در مرحله اول دوزهای 10، 100 و 1000 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان تجویز گردید. در مرحله دوم براساس نتایج حاصل از مرحله اول، از دوزهای 1600، 2900 و 5000 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد. هر گروه شامل 3 سر موش بود و حیوانات به مدت 14 روز تحت نظر بودند. بعد از تعیین LD50 مقدار کمتر از یک دهم آن به عنوان بالاترین دوز درمانی مورد استفاده قرار گرفت.

**ارزیابی عبور روده‌ای مواد:** به گروه اول (کنترل) نرمال سالی، گروه دوم آتروپین (0/1 mg/kg)، گروه سوم تا پنجم عصاره هیدروالکلی با دوزهای 100، 200 و 400 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن تجویز شد. به گروه ششم برای بررسی مکانیسم اثر سیستم کولینرژیک و عصاره هیدروالکلی، ابتدا آتروپین (0/1 mg/kg) و سپس دوز 100 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره هیدروالکلی تجویز شد. نیم ساعت بعد 1/5 میلی لیتر خوراک زغال (سوسپانسیون 10 درصد زغال فعال با 5 درصد کتیرا) برای موش‌های تمام گروه‌ها خوراندند شده (18). بعد از 25 دقیقه، حیوانات با روش آسان کشی (قطع نخاع گردنی بعد از بیهوشی با کلروفورم) کشته شدند. سپس محوطه شکمی باز و کل دستگاه گوارشی بیرون آورده شد. مسیر طی شده توسط زغال فعال با استفاده از متر مخصوص اندازه گیری و به صورت درصدی از کل طول روده‌های کوچک ثبت شد.

**ارزیابی اثر عصاره هیدروالکلی بر اسهال تجربی:** برای ارزیابی اثر اسانس بر اسهال القاء شده توسط روغن کرچک در حیوانات، از 5 گروه 6 تایی به شرح زیر استفاده شد.

گروه کنترل منفی: دریافت کننده نرمال سالی به صورت خوراکی.

گروه کنترل مثبت: دریافت کننده لوپرامید به میزان 3 mg/kg/bw (داروی استاندارد ضداسهال) به صورت خوراکی.

گروه تجربی اول: دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه به میزان 100 mg/kg/bw به صورت خوراکی.

گروه تجربی دوم: دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه به میزان 200 mg/kg/bw به صورت خوراکی.

گروه تجربی سوم: دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه به میزان 400 mg/kg/bw به صورت خوراکی.

یک ساعت بعد از تجویز داروها و دوزهای مختلف عصاره تمامی حیوانات 2 میلی لیتر روغن کرچک به صورت خوراکی دریافت کردند. حیوانات به مدت 4 ساعت در داخل قفس‌هایی با

تغییر رنگ می‌دهد (6). از قسمت‌های مختلف گیاه به عنوان ادویه و طعم‌دهنده غذا و نیز درمان‌های طب سنتی استفاده می‌گردد. برخی از آن به‌طور روزانه به خاطر داشتن اثرات تقویت قوای جنسی، آرام‌بخشی و مدر بودن استفاده می‌کنند. به‌طور سنتی برای معالجه بیماری‌های مختلف همچون آسم، تشنج، دردهای معده‌ای، نفخ شکم، انگل‌های روده‌ای، مشکلات هضمی دستگاه گوارش و آنفولانزا مورد استفاده قرار می‌گیرد (7). اثرات مختلف گیاه در سال‌های اخیر با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی مورد تایید قرار گرفته است که شامل اثرات آنتی‌اکسیدانی (8)، ضدویروسی (9)، ضدقارچی (10)، مهار کننده رشد تومور (11)، ضد دیابت (12) و کاهش دهنده فشارخون (13) است. تاکنون مطالعاتی به بررسی اثر این گیاه بر روی عضلات صاف در دستگاه تنفس (14 و 15) و دستگاه گوارشی (13 و 16) پرداخته‌اند. این مطالعه به منظور تعیین اثر ضد اسهالی عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه بر موش‌های صحرایی انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه تجربی در دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه طی سال 1394 انجام شد.

گیاه آنغوزه از شهر سبزوار در استان خراسان رضوی تهیه و در دانشکده کشاورزی دانشگاه ارومیه (هرباریوم 33175) شناسایی گردید.

**عصاره هیدروالکلی:** برای تهیه عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه یک کیلوگرم از گیاه با دستگاه مخلوط کن خرد شد و بعد از ریختن در سطل پلاستیکی اتانل 90 درصد اضافه گردید. مخلوط پودر و اتانول به مدت 48 ساعت در محیط تاریک قرار گرفت تا مواد موثر و آلکالوئیدهای آن خارج شود. بعد از گذشت 48 ساعت تفاله‌های آن جدا شد و محلول باقیمانده با کاغذهای صافی بزرگ و کوچک به دفعات صاف شد تا محلولی صاف و به اصطلاح عسلی حاصل گردید. محلول صاف شده در بن ماری در دمای 60 درجه سانتی گراد قرار داده شد تا الکل آن تبخیر شود. به این ترتیب عصاره اتانولی گیاه مورد نیاز برای ادامه بررسی‌ها به دست آمد. مقدار عصاره حاصله در حدود 20 گرم بود. برای تهیه غلظت‌های 100، 200 و 400 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره خالص در آب گرم حل شد.

**حیوانات:** تعداد 66 سر موش صحرایی بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی 250-200 گرم از هر دو جنس نر و ماده از مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی کلینیک تخصصی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه تهیه گردید. حیوانات تحت شرایط محیطی استاندارد و در شرایط 12 ساعت تاریکی - روشنایی با دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. در تمامی پروتکل‌ها موش‌های مورد استفاده قبلاً به مدت 24 ساعت محروم از غذا بودند

نظر گرفته شد. ابتدا نرمال بودن توزیع داده‌ها ارزیابی گردید. برای مقایسه میانگین داده‌ها، آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون دانست (Dunnet's test) برای مقایسه تفاوت بین گروه‌های مختلف عصاره هیدروالکلی (با غلظت‌های متفاوت) و گروه کنترل به کار گرفته شد.

#### یافته‌ها

داروی آتروپین به‌عنوان یک داروی آنتی‌کولینرژیک باعث کاهش معنی‌دار حرکات روده‌ای گردید ( $P < 0/05$ ). مسیر طی شده در روده در گروه تجربی سوم (دوز ۴۰۰ mg/kg/bw) نسبت به گروه کنترل به طور غیرمعنی‌داری بیشتر بود.

در گروه‌های تجربی اول (دوز ۱۰۰ mg/kg/bw) و تجربی دوم (دوز ۲۰۰ mg/kg/bw) میزان حرکت مواد داخل روده‌ای به مقدار قابل توجهی کاهش یافت و در واقع دوزهای پایین‌تر عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه به شکل وابسته به دوز اثر مهارتی بیشتری بر ترازیت مواد نشان داد. در بین اثرات اشاره شده تنها اثر آنغوزه بر گروه تجربی اول در مقایسه با گروه کنترل از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/05$ ) (جدول یک). استفاده همزمان از عصاره آنغوزه با

کف توری و دارای کاغذ سفید در زیر آن به صورت انفرادی تحت نظر بودند. متغیرهای مورد ارزیابی شامل زمان شروع اسهال، نمره اسهال بر اساس قوام مدفوع دفع شده [درجه یک: قوام طبیعی، درجه دو: کمی شل‌تر از قوام طبیعی (خمیری)، درجه سه: بدون قوام (اسهال شدید)]، تعداد فضله (مدفوع موش) و وزن فضله بود که در یک دوره ۴ ساعته هر ساعت یک بار ثبت گردید (۱۹).

**ارزیابی اثر عصاره هیدروالکلی بر تجمع مایعات در اسهال تجربی:** یک ساعت بعد از تجویز داروها و دوزهای مختلف عصاره، به تمامی حیوانات روغن کرچک همراه با زغال فعال ۵ درصد در حجم ۲ میلی‌لیتر خورانده شد. بعد از گذشت ۰/۵ ساعت حیوانات با روش آسان‌کشی کشته شدند. طول کل روده کوچک و مسیر طی شده توسط زغال فعال با استفاده از متر مخصوص اندازه‌گیری شد. برای ارزیابی حجم مایعات مترشحه در داخل روده‌ها، محتویات روده به درون لوله مدرج سانتیفریوز خالی شد و حجم آنها اندازه‌گیری گردید (۲۰).

**تجزیه و تحلیل آماری:** داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-17 تجزیه و تحلیل شدند. نتایج آزمایشات به صورت Mean±SEM گزارش گردید. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار پیشرفت عبور معدی - روده‌ای یک وعده خوراک زغال در موش صحرایی تحت تیمار با عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه

پیشرفت عبور معدی - روده‌ای (سانتی‌متر)	گروه‌ها
۸۶/۱۹±۳/۴۵	کنترل (نرمال سالیین)
۵۲/۸۶±۷/۲۴ *	آتروپین ۰/۱ mg/kg
۹۷/۰۰±۱/۱۵	عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه ۴۰۰ mg/kg
۶۵/۸۸±۸/۶۹	عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه ۲۰۰ mg/kg
۶۲/۲۳±۰/۶۷ *	عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه ۱۰۰ mg/kg
۴۶/۴۵±۲/۴۲ *	عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه ۱۰۰ mg/kg + آتروپین ۰/۱ mg/kg

\*  $P < 0/05$  در مقایسه با گروه کنترل؛ تعداد موش‌های هر گروه: ۶ سر

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار درجه اسهال، تعداد و وزن پلیت‌های مدفوعی ایجاد شده در اسهال تجربی موش صحرایی تحت تیمار با عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه

دوره زمانی	کنترل (نرمال سالیین)	لوپرامید	عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه ۱۰۰ mg/kg	عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه ۲۰۰ mg/kg	عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه ۴۰۰ mg/kg
شروع اسهال (دقیقه)	۴۶/۶۶±۸/۸۱	۲۴/۰۰±۰/۰۰۱ *	۵۳/۳۳±۱۳/۳۳	۵۶/۶۶±۸/۳۵	۶۳/۶۶±۰/۳۳
تعداد	۲/۰۰±۰/۰۰۱	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱	۳/۰۰±۲/۰۲	۱/۰۰±۱/۰۰	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱
وزن	۲/۴۳±۰/۲۶	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱ *	۰/۷۰±۱/۴۰	۰/۷۰±۰/۷۰	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱ *
درجه اسهال	۶/۰۰±۰/۰۰۱	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱	۷/۳۳±۳/۸۴	۳/۰۰±۳/۰۰	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱
تعداد	۲/۰۰±۰/۰۵۷	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱	۲/۰۰±۱/۱۵	۲/۶۶±۰/۸۸	۳/۳۳±۰/۶۶
وزن	۲/۵۰±۰/۲۰	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱ *	۱/۰۶±۰/۸۲	۱/۳۶±۰/۵۶	۳/۱۶±۰/۶۱
درجه اسهال	۵/۳۳±۱/۲۰	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱	۶/۰۰±۳/۴۶	۷/۰۰±۲/۰۸	۷/۶۶±۱/۴۵
تعداد	۳/۰۰±۰/۰۵۷	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱	۱/۳۳±۰/۶۶	۱/۳۳±۰/۸۸	۱/۰۰±۰/۰۵۷
وزن	۱/۴۳±۰/۱۴	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱	۱/۴۶±۱/۰۰	۱/۰۰±۰/۶۴	۰/۶۰±۰/۴۵
درجه اسهال	۷/۶۶±۰/۸۸	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱	۴/۰۰±۲/۰۰	۴/۰۰±۲/۶۴	۳/۰۰±۱/۷۳
تعداد	۲/۳۳±۰/۳۳	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱ *	۱/۶۶±۰/۳۳	۰/۶۶±۰/۳۳	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱ *
وزن	۱/۶۵±۰/۱۵	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱ *	۱/۴۶±۰/۲۳	۰/۶۳±۰/۱۳ *	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱ *
درجه اسهال	۴/۰۰±۱/۱۵	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱ *	۵±۱/۰۰	۲/۰۰±۱/۰۰	۰/۰۰±۰/۰۰۰۱ *

\*  $P < 0/05$  در مقایسه با گروه کنترل؛ تعداد موش‌های هر گروه: ۶ سر

جدول ۳: میانگین و انحراف معیار میزان حرکات و مایعات تجمع یافته در روده‌ها به دنبال اسهال تجربی در موش‌های صحرایی تیمار شده با عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه

گروه‌ها	میانگین و انحراف معیار	تجمع مایعات (میلی‌لیتر)	پیشرفت مواد روده‌ای (سانتی متر)
کنترل (نرمال سالین)	۳/۶۶±۰/۱۶	۹۲/۱۳±۳/۳۳	
لوپرامید	۱/۶۶±۰/۱۶*	۴۵/۱۰±۴/۰۲*	
عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه ۴۰۰ mg/kg	۲/۴۳±۰/۵۳	۸۴/۶۶±۵/۲۳	
عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه ۲۰۰ mg/kg	۳/۱۶±۰/۴۴	۷۹/۳۳±۴/۰۹	
عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه ۱۰۰ mg/kg	۲/۹±۰/۰۵	۷۴/۳۳±۲/۶۰	

\* P < ۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل؛ تعداد موش‌های هر گروه: ۶ سر

دوز ۱۰۰ mg/kg/bw با آتروپین اثر مهارکنندگی معنی داری نسبت به گروه تیمار شده با آتروپین نشان داد (P < ۰/۰۵).

لوپرامید به عنوان یک داروی ضداسهال رایج، به طور معنی داری از وقوع اسهال در یک دوره ۴ ساعته ممانعت کرد. در گروه‌های درمان شده با دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه زمان شروع اسهال تاخیر غیرمعنی داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد و این تاخیر زمانی در وقوع اسهال با افزایش دوز عصاره به تدریج افزایش یافت (جدول ۲). ارزیابی نمره اسهال در بازه زمانی ۴ ساعته، اختلاف آماری معنی داری را بین گروه کنترل و گروه‌های دریافت کننده عصاره با دوز متفاوت نشان نداد و فقط در ساعت چهارم نمره اسهال در گروه تجربی سوم در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کمتر بود (P < ۰/۰۵). بررسی تعداد مدفوع، کاهش وابسته به دوز و البته غیرمعنی داری را برای گروه‌های تیمار شده با عصاره آنغوزه نشان داد. در گروه تجربی سوم در ساعت چهارم ارتباط بین میانگین تعداد مدفوع در قیاس با گروه کنترل معنی دار و کاهش همراه بود (P < ۰/۰۵). (جدول ۲). ارزیابی تغییرات وزن مدفوع نسبت به گروه کنترل، تنها در گروه تجربی سوم در ساعت اول و ساعت چهارم کاهش آماری معنی داری یافت (P < ۰/۰۵). اساساً در گروه‌های تیمار شده با سایر دوزهای هیدروالکلی گیاه آنغوزه نیز همواره روند کاهشی در وزن مدفوع مشاهده شد که از نظر آماری معنی دار نبود.

اندازه‌گیری میزان مایعات تجمع یافته در روده‌ها متعاقب اسهال تجربی ایجاد شده با روغن کرچک نشان داد که عصاره آنغوزه مقدار ترشح و تجمع مایعات در داخل روده‌ها را کاهش می‌دهد (جدول ۳)؛ ولی این روند کاهشی در تمامی گروه‌های درمان شده به جز در مورد لوپرامید معنی داری نیست. به دنبال افزایش حرکات ایجاد شده با روغن کرچک داروی لوپرامید به طور معنی داری مانع پیشرفت مواد داخل روده‌ای گردید (P < ۰/۰۵). در حالی که نتایج حاصل از بررسی حرکات در مورد عصاره آنغوزه نشان داد که غلظت‌های درمانی آنغوزه در کاهش حرکات موثر است؛ ولی این اثر از نظر آماری معنی دار نیست (جدول ۴).

### بحث

با توجه به نتایج این مطالعه عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه

می‌تواند در کاهش حرکات روده و تقلیل عوامل مربوط به اسهال تجربی موثر باشد. عصاره در بالاترین دوز منجر به افزایش حرکات روده‌ای شد و به عنوان یک داروی پروکینتیک عمل نمود. بر اساس یافته‌های مشابه نظر بر این است که با افزایش دوز عصاره احتمالاً ترکیب یا ترکیباتی وجود دارند که اثر آنها برجسته‌تر شده و در نتیجه اثر مهارکنندگی را نسبت به دوزهای پایین آشکار می‌سازند (۲۱). این یافته مهم است؛ زیرا موارد یبوست، فلجی و کاهش حرکات روده به ویژه در ایلئوس‌های بعد اعمال جراحی را می‌توان با استفاده از این قبیل داروها مدیریت نمود.

در مطالعه حاضر عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه در غلظت ۱۰۰ mg/kg/bw اثر مهارکنندگی بر روی عبور مواد نشان دادند که موافق با یافته‌های محققینی است که قبلاً اثر اسپاسمولیتیک این عصاره بر روی ایلئوم کوچک هندی و موش صحرایی را به صورت برون‌تنی گزارش کرده‌اند (۱۳ و ۱۶). در مطالعات بایرامی و همکاران (۱۴)، غلام‌زاده و همکاران (۷) و Khazdair و همکاران (۱۵) مکانیسم‌های اثر شل‌کنندگی آنغوزه بر روی عضله صاف نایی در کوچک هندی در مطالعات برون‌تنی از طریق مهار گیرنده‌های موسکارینی و هیستامینی (H1) و یا اثر تحریکی به واسطه فعال کردن گیرنده‌های آدرنژیک بر روی کانال‌های کلسیمی ذکر شده است (۲۲).

بر پایه نتایج این مطالعه و مدارک قبلی، تاثیر شل‌کنندگی اسانس و عصاره‌های آنغوزه بر روی عضلات صاف به صورت برون‌تنی و درون‌تنی امری ثابت است (۱۳-۱۶ و ۷). شاید ترکیبات مونوترپنی و انواع ترپنوئیدهای (۲۳ و ۲۴) موجود در عصاره گیاه در بروز اثر شل‌کنندگی موثر باشند. ترکیبات پینینی (Pinene) مثل بتا-پینن و آلفا-پینن جزو ترکیبات شناسایی شده در آنغوزه (۲۵) هستند که اثرات شل‌کنندگی آنها بر روی عضله صاف ثابت شده است (۲۶ و ۲۷). در نتیجه حضور این نوع مواد را می‌توان در بروز شلی دخیل دانست. آنغوزه حاوی تیمول و آمبلیپیرنین است که اثر شل‌کنندگی ناچیزی دارند و در مقابل کارواکول موجود در عصاره این گیاه یک شل‌کننده قوی عضله صاف است. اثر آنتاگونیست رقابتی عصاره آنغوزه بر روی گیرنده‌های موسکارینی در حضور آتروپین بر روی عضله صاف نایی به روش برون‌تنی تایید شده است (۱۴ و ۱۵). در این بررسی نیز اثر مهارکنندگی آنغوزه بر روی گیرنده‌های

داروهایی مثل لوپرامید باشد. چون این دسته دارویی از طریق عمل بر روی گیرنده‌های  $\mu$  مخدر و با اثر بر شبکه عصبی میانرزیک، فعالیت حرکتی روده‌ها را کند کرده و میزان دفع آب و الکترولیت‌ها را کاهش می‌دهد. همان‌طور که از نتایج این مطالعه برمی‌آید؛ لوپرامید باعث کاهش ترشح و تجمع مایعات در داخل روده‌ها گردید. در این مطالعه اثر مقابله‌کنندگی دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی آنغوزه در برابر اسهال، به شکل قابل توجهی از طریق کاهش حجم مایعات داخل روده‌ای در دوز بالا و کاهش میزان پیشرفت مواد روده‌ای در دوز پایین بود. بنابراین داروها و یا ترکیبات منتج از گیاهان دارویی که بتوانند میزان ترشحات روده و حرکات آن را در موارد وقوع اسهال کاهش دهند؛ می‌توانند به‌عنوان انتخاب‌های درمانی مطرح باشند.

خواص ضداسهالی گیاهان دارویی به‌دلیل حضور تانین‌ها، آلکالوئیدها، ساپونین، فلاونوئیدها، استروئیدها و یا ترپنوئیدها است (۲۹). تجزیه شیمیایی آنغوزه حضور مقادیر فراوانی از آلکالوئیدها، فلاونوئیدها و ترکیبات اسیدی گوناگون را تایید کرده است. انواع مختلفی از سیسکنتورین‌های کومارینی، دیترین‌های فنولی، استیلین‌ها و ترکیبات سولفورنی نیز گزارش شده است (۱۶ و ۲۴). مشخص نمودن مکانیسم کلی و نحوه اثرگذاری این عصاره و اجزاء تشکیل دهنده آن مستلزم تحقیقات بیشتری بوده و لازمه آن استفاده از انواع مواد آنتاگونیستی است که از محدودیت‌های تحقیق حاضر به‌شمار می‌رود.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که اثر شل‌کنندگی و مهارت عصاره هیدروالکلی گیاه آنغوزه بر روی میزان حرکات روده و متغیرهای اسهال تجربی به صورت درون‌تنی نشان‌دهنده حضور ترکیبات فعال ضداسهالی در این گیاه است و این اثر از طریق مهار ترشحات روده اعمال می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از جناب آقای وحیدرضا بشارتی‌فرد برای تامین گیاه تشکر می‌گردد.

## References

1. Rezaei M, Ghafarian Shirazi H, Karimi Z, Parsa M. [The effect of *Mentha longifolia* on children acute nonbacterial diarrhea in adobbel blind randomized clinical trial]. Journal of Jahrom University of Medical Sciences. 2009; 7(1-2): 7-14. [Article in Persian]
2. Eshraghi S, Soltan-Dalal MM, Fardsanei F, Zahraii Salehi T, Ranjbar R, Nikmanesh B, et al. Salmonella enteritidis and antibiotic resistance patterns: A study on 1950 children with diarrhea. Tehran Univ Med J. 2010; 67(12): 876-82. [Article in Persian]
3. Ziaei N, Mozafari NA, Kouhsari H, Moradi A, Tabarai A, Dadgar T, et al. Prevalence of *Campylobacter jejuni* in diarrhea samples in Gorgan, East north of Iran. Med Lab J. 2009; 2(2):

موسکاربینی در حضور آتروپین به‌صورت درون‌تنی مورد توجه قرار گرفت. نتایج نشان داد عصاره آنغوزه در همراهی با آتروپین میزان مهار بیشتری در مقایسه با استفاده عصاره و یا آتروپین به تنهایی ایجاد می‌کند. بنابراین به‌جز دخالت مواد آنتی‌کولینرژیک (۲۸) مکانیسم‌های دیگری همچون مواد آنتی‌هیستامینی (۲۹)، آنتی‌آدرنرژیک (۳۰) و آگونیست نیتریک اکسید (۳۱) در بروز آنتی‌اسپاسم و کاهش حرکات روده ناشی از عصاره آنغوزه دخیل بوده است. به‌صورت برون‌تنی مشخص شده انقباضات القا شده در قطعات ایلئوم خوکیچه هندی و موش صحرایی توسط استیل کولین، هیستامین و کلرید پتاسیم در حضور عصاره گیاه آنغوزه کاهش می‌یابد (۱۳ و ۳۲). بررسی‌های آزمایشگاهی دخالت‌گیرنده‌های کولینرژیک، هیستامینرژیک و آدرنرژیک را رد نکرده و به‌طور کلی افزایش میزان آدنوزین مونوفسفات حلقوی cAMP را در بروز اثر شلی توسط عصاره مورد تایید قرار داده است. بنابراین اثر شل‌کنندگی عصاره بر روی عضله صاف روده و عروق می‌تواند ناشی از اثر ترکیبات طبیعی در کاهش یون‌های کلسیمی سیتوزولیک باشد (۱۳).

در ساعت اول و ساعت چهارم دوز  $400 \text{ mg/kg/bw}$  عصاره ممانعت صددرصدی در برابر اسهال ایجاد می‌کند و در سایر گروه‌های تیمار شده هم در مقایسه با گروه کنترل، اسهال با تاخیر شروع می‌گردد. شدت اسهال در گروه دریافت‌کننده  $400 \text{ mg/kg/bw}$  و  $200 \text{ mg/kg/bw}$  عصاره کاهش زیادی نشان می‌دهد. اسهال القا شده با روغن کرچک یک مدل رایج برای بررسی آزمایشگاهی داروهای ضداسهالی به‌شمار می‌آید. روغن کرچک از طریق تشکیل اسیدریسینولیک منجر به افزایش نفوذپذیری مخاط، انتقال الکترولیت و حرکات دودی روده شده و نوعی واکنش پر ترشچی و اسهال را باعث می‌گردد (۳۳).

اختلال در حرکات روده‌ها به‌عنوان بخشی از روند بیماری‌زایی اسهال مطرح است؛ ولی غیرطبیعی بودن در انتقال روده‌ای الکترولیت‌ها و آب نقش مهمی را در القاء و برقراری اسهال بازی می‌کند (۳۴). در اسهال ایجاد شده با روغن کرچک هر دو روند اتفاق می‌افتد. بنابراین یک درمان استاندارد می‌تواند استفاده از

36-42. [Article in Persian]

4. Rahimi MK, Alambeigi P, Mousavi L, Adimi P, Teibi Z, Masomi M, et al. Frequency of *Campylobacter jejuni* in stool samples of patients with bloody diarrhea. Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch. 2009; 19(3): 212-15. [Article in Persian]
5. Moussally K, Oraichi D, Bérard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Jun; 18(6): 454-61. doi: 10.1002/pds.1731
6. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines: a guide for health-care professionals. 1<sup>st</sup> ed. London: Pharmaceutical Press. 1996.

7. Gholamnezhad Z, Byrami G, Boskabady MH, Iranshahi M. Possible mechanism (s) of the relaxant effect of asafoetida (*Ferula assa-foetida*) oleo-gum-resin extract on guinea-pig tracheal smooth muscle. *Avicenna J Phytomed*. 2011; 2(1): 10-16.
8. Nabavi SM, Dehpour AA, Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF. Antioxidant activity of the methanol extract of *Ferula assa-foetida* and its essential oil composition. *Grasas y Aceites*. 2009; 60(4): 405-12. doi:10.3989/gya.010109
9. Lee CL, Chiang LC, Cheng LH, Liaw CC, Abd El-Razek MH, Chang FR, et al. Influenza A (H1N1) antiviral and cytotoxic agents from *Ferula assa-foetida*. *J Nat Prod*. 2009 Sep; 72(9): 1568-72. doi: 10.1021/np900158f
10. Angelini P, Pagiotti R, Venanzoni R, Granetti B. Antifungal and allelopathic effects of *Asafoetida* against *Trichoderma harzianum* and *Pleurotus* spp. *Allelopathy J*. 2009; 23(2): 357-68.
11. Saleem M, Alam A, Sultana S. *Asafoetida* inhibits early events of carcinogenesis: a chemopreventive study. *Life Sci*. 2001 Mar; 68(16): 1913-21.
12. Abu-Zaiton AS. Anti-diabetic activity of *Ferula assafoetida* extract in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Pak J Biol Sci*. 2010 Jan; 13(2): 97-100.
13. Fatehi M, Farifteh F, Fatehi-Hassanabad Z. Antispasmodic and hypotensive effects of *Ferula assafoetida* gum extract. *J Ethnopharmacol*. 2004 Apr; 91(2-3): 321-4. doi: 10.1016/j.jep.2004.01.002
14. Bayrami G, Boskabady MH, Iranshahi M, Gholamnezhad Z. Relaxant effects of *asafoetida* extract and its constituent umbelliprenin on guinea-pig tracheal smooth muscle. *Chin J Integr Med*. 2013 Dec. [Epub ahead of print] doi:10.1007/s11655-013-1550-3
15. Khazdair MR, Boskabady MH, Kiyanmehr M, Hashemzahi M, Iranshahi M. The inhibitory effects of *Ferula assafoetida* on muscarinic receptors of Guinea-Pig tracheal smooth muscle. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2015; 10(3): 40-44. doi: 10.17795/jjnpp-20008
16. Bagheri SM, Hejazian S, Dashti RM. The relaxant effect of seed's essential oil and Oleo-Gum-Resin of *Ferula Assa-Foetida* on Isolated Rat's Ileum. *Ann Med Health Sci Res*. 2014 Mar-Apr; 4(2): 238-41. doi: 10.4103/2141-9248.129055
17. Lorke D. A new approach to practical acute toxicity testing. *Arch Toxicol*. 1983 Dec; 54(4): 275-87.
18. Aye-Tham HJ, Kukarni Wh, Tha SJ. Antidiarrhoeal efficacy of some Burmese indigenous drug formulations in experimental diarrhoeal test models. *J Crude Drug Res*. 1989; 27: 195-200. <http://dx.doi.org/10.3109/13880208909116903>
19. Atta AH, Mouneir SM. Evaluation of some medicinal plant extracts for antidiarrhoeal activity. *Phytother Res*. 2005 Jun; 19(6): 481-5. doi: 10.1002/ptr.1639
20. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ, Klepper MS. Enteropooling assay: a test for diarrhea produced by prostaglandins. *Prostaglandins*. 1976 May; 11(5): 809-28.
21. Wang X, Zhang F, Liu Z, Feng H, Yu ZB, Lu Y, et al. Effects of essential oil from *Croton tiglium* L. on intestinal transit in mice. *J Ethnopharmacol*. 2008 Apr; 117(1): 102-7. doi: 10.1016/j.jep.2008.01.023
22. Khazdair MR, Boskabady MH. The relaxant effect of *Ferula assafoetida* on smooth muscles and the possible mechanisms. *J HerbMed Pharmacol*. 2015; 4(2): 40-4.
23. Kavooosi G, Rowshan V. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of essential oil obtained from *Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin: effect of collection time. *Food Chem*. 2013 Jun; 138(4): 2180-7. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.11.131
24. Iranshahi M, Iranshahi M. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *asafoetida* (*Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin)-a review. *J Ethnopharmacol*. 2011 Mar; 134(1): 1-10. doi: 10.1016/j.jep.2010.11.067
25. Sayyah M, Kamalinejad M, Bahrami Hidage R, Rustaiyan A. Antiepileptic potential and composition of the fruit essential oil of *ferula gummosa* boiss. *Iran J Med Sci*. 2016 May; 41(3): 200-8.
26. Sadraei H, Asghari GR, Hajhashemi V, Kolagar A, Ebrahimi M. Spasmolytic activity of essential oil and various extracts of *Ferula gummosa* Boiss. on ileum contractions. *Phytomedicine*. 2001 Sep; 8(5): 370-6. doi: 10.1078/0944-7113-00052
27. Prakash O, Kasana VK, Pant AK, Zafar A, Hore SK, Mathela CS. Phytochemical composition of essential oil from seeds of *Zingiber roseum* Rosc and its antispasmodic activity in rat duodenum. *J Ethnopharmacol*. 2006 Jul; 106(3): 344-7. doi: 10.1016/j.jep.2006.01.016
28. Unno T, Matsuyama H, Izumi Y, Yamada M, Wess J, Komori S. Roles of M2 and M3 muscarinic receptors in cholinergic nerve-induced contractions in mouse ileum studied with receptor knockout mice. *Br J Pharmacol*. 2006 Dec; 149(8): 1022-30. doi: 10.1038/sj.bjp.0706955
29. Sá-Nunes A, Corrado AP, Baruffi MD, Faccioli LH. Disodium cromoglycate prevents ileum hyperreactivity to histamine in *Toxocara canis*-infected guineapigs. *Pharmacol Res*. 2003 Nov; 48(5): 451-5.
30. Van Crombruggen K, Van Nassauw L, Timmermans JP, Lefebvre RA. Inhibitory purinergic P2 receptor characterization in rat distal colon. *Neuropharmacology*. 2007 Aug; 53(2): 257-71. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.05.010
31. Kito Y, Suzuki H. Effects of *Dai-kenchu-to* on spontaneous activity in the mouse small intestine. *J Smooth Muscle Res*. 2006 Dec; 42(6): 189-201.
32. Aqel MB, al-Khalil S, Affi F. Effects of a *Ferula sinaica* root extract on the uterine smooth muscle of rat and guinea pig. *J Ethnopharmacol*. 1991 Mar; 31(3): 291-7.
33. Kumar B, Divakar K, Tiwari P, Salhan M, Goli D. Evaluation of anti diarrheal effect aqueous and ethanolic extracts of fruit pulp of *Terminalia bellerica* in rats. *International Journal of Drug Development and Research*. 2010; 2: 769-79.
34. Gabriel SE, Davenport SE, Steagall RJ, Vimal V, Carlson T, Rozhon EJ. A novel plant-derived inhibitor of cAMP-mediated fluid and chloride secretion. *Am J Physiol*. 1999 Jan; 276(1 Pt 1): G58-63.

Original Paper

## Antidiarrheal effect of hydroalcoholic extract of *Ferula assa foetida* in rat

Jalilzadeh-Amin G (DVM, DVSc)\*<sup>1</sup>, Yousefi AR (DVM, DVScs)<sup>2</sup>  
Abasipour-Dalivand S (DVM)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Assistant Professor, Department of Internal Medicine and Clinical Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran. <sup>2</sup>Resident of Veterinary Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran. <sup>3</sup>Graduated in Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.

### Abstract

**Background and Objective:** *Ferula assa foetida* (*Ferula assa-foetida* L.) is an herbaceous wild plant native to Iran which is used in the traditional medicine for treating stomach and intestinal disorders. This study was done to determine the antidiarrheal effect of hydroalcoholic extract of *Ferula assa foetida* in rat.

**Methods:** In this experimental study, Wistar adult male rats randomly allocated into negative control, positive control and interventional groups. Animals in negative control groups were received normal saline orally. Animals in positive control groups were received Atropine (0.1 mg/kg/bw) for evaluation of intestinal propulsive movement and Loperamide (3 mg/kg/bw) for evaluation of diarrhea. In interventional group 1, 2 and 3 animals were received hydroalcoholic extract of *Ferula assa foetida* 100, 200 and 400 mg/kg/bw, respectively. One hour after administration of extracts and medicine diarrhea induced using castor oil in animals. Induced diarrhea, intestinal propulsive movement and intestinal fluid accumulation were evaluated in rats.

**Results:** Gavage of the extract (5 g/kg) did not produce any toxic effect in rats. The mean peristaltic index in Gavage for doses of 100, 200 and 400 mg/kg/bw, control and atropine groups was 97.00%, 65.88%, 62.23%, 86.19% and 52.86%, respectively. The extract at the lowest dose in combination with atropine was significantly reduced peristaltic index rather than of the atropine alone ( $P < 0.05$ ). The extract produced a non-significant reduction in the volume of intestinal fluid accumulation and propulsive movement in the castor oil-induced intestinal transit in rats. In a dose-dependent manner, the extract delayed the onset of diarrhea. Loperamide and highest dose of extract (400 mg/kg/bw) produced a significant reduction in the frequency of defecation and severity of diarrhea ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The hydroalcoholic extract of *F. assa foetida* showed anti-diarrheal activity due to its inhibitory effect on intestinal fluid accumulation.

**Keywords:** *Ferula assa-foetida* L., Diarrhea, Rat

\* Corresponding Author: Jalilzadeh-Amin Gh (DVM, DVSc), E-mail: g.jalilzadeh@urmia.ac.ir

Received 2 Mar 2016

Revised 17 May 2016

Accepted 8 Jun 2016