Physiology and Pharmacology, 17 (4), 379-387
Winter 2014 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Thymus caramanicus jalas extract reduces serum blood glucose, ameliorates thermal hyperalgesia and motor deficit induced by diabetes in rats

Sima Nasri[1], Zahra Hajializadeh[1], Saeed Esmaeili Mahani[2*]

1. Dept. of Biology, Tehran Center, Payame noor University, Tehran, Iran
2. Dept. of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

Received: 25 Jul 2013 **Accepted: 23 Sept 2013**

Abstract

Introduction: Uncontrolled diabetes mellitus could lead to neuropathy in central and peripheral nerve tissues and one of its main signs can be hyperalgesia and motor coordination defect. Due to the blood glucose lowering effect of Thymus species and the presence of polyphenolic compounds with high antioxidant capacity, in this study the effect of *Thymus caramanicus* jalas extract was investigated on animal model of diabetes-induced neuropathy.

Methods: In the present study development of hyperalgesia was examined by tail-flick and rota-rod tests, in streptozotocin-induced diabetic male wistar rats (subcutaneous injection). Animals were given *Thymus caramanicus* jalas extract (50, 100, 150 and 200 mg/kg) for 6 weeks. The levels of blood glucose were measured at the beginning and the end of the experimental period.

Results: Blood glucose levels in diabetic animals which received Thymus extract at the doses of 150 and 100 mg/kg was reduced as compared to the pretreatment levels ($p<0.05$ and $p<0.01$, respectively). Untreated diabetic rats showed lower threshold in pain sensation and motor deficit compared with the control animals. However, tail-flick latency and ability to stay on rota-rod were significantly decreased in diabetic animals that received 100 mg/kg ($p<0.01$) and 150 mg/kg ($p<0.001$) of extract.

Conclusion: The data show that *Thymus caramanicus* jalas extract has ability to reduce serum glucose levels and attenuate hyperalgesia and motor deficit induced by diabetes in rats. The mechanisms of this effect may be related to (at least in part) the attenuation of blood glucose and prevention of neural damage.

Key words: Thymus caramanicus jalas extract, Diabetes, Hyperalgesia, Motor deficit, Rats

* Corresponding author e-mail: semahani@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۷ (٤)، ۳۷۹ – ۳۸۷
زمستان ۱۳۹۲

فیزیولوژی و فارماکولوژی

عصاره آویشن کرمانی باعث کاهش گلوکز سرم خون، بهبود پردردی حرارتی و اختلال حرکتی ناشی از دیابت در موش‌های صحرایی می‌شود

سیما نصری[۱]، زهرا حاجی‌علیزاده[۱]، سعید اسماعیلی ماهانی[۲*]
۱. بخش زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران
۲. بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان

دریافت: ۳ مرداد ۹۲ پذیرش: ۱ مهر ۹۲

چکیده

مقدمه: دیابت قندی کنترل نشده عمدتاً با بروز نوروپاتی همراه است که از جمله عوارض بارز آن پردردی و نقص در هماهنگی حرکتی می‌باشد. با توجه به اثر کاهش دهنده قند خون و همچنین میزان فراوان ترکیبات آنتی‌اکسیدان در عصاره آویشن، در این مطالعه اثر عصاره آویشن کرمانی در جلوگیری از پیدایش نوروپاتی دیابتی بررسی‌شده است.

روش ها: با استفاده از تست‌های پس‌کشیدن دم (Tail-flick) و راهپیمایی بر روی میله چرخان (Rota-rod treadmill) به ترتیب پیدایش پردردی و بروز اختلال حرکتی در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار دیابتی شده با تزریق زیر جلدی استروپتوزوتوسین بررسی شد. حیوانات به مدت شش هفته دوزهای متفاوت (۵۰ mg/kg، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰) عصاره را بصورت خوراکی دریافت کردند. قند خون نیز در ابتدا و انتهای آزمایش سنجیده شد..

یافته ها: قند خون حیوانات دیابتی که ۱۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره را دریافت کرده بودند نسبت به ابتدای دوره آزمایش کاهش یافت (به ترتیب P<۰/۰۵ و P<۰/۰۱). حیوانات دیابتی دچار کاهش آستانه تحمل درد و همین‌طور نقص در هماهنگی حرکتی شدند. منتها مدت زمان تأخیر در پس کشیدن دم و توانایی خود نگهداری بر روی میله چرخان در حیواناتی که ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره را دریافت کرده بودند نسبت به گروه دیابت افزایش معنی‌داری پیدا کرد.

نتیجه گیری: عصاره آویشن کرمانی توانایی کاهش دادن سطح گلوکز سرم و کاهش پردردی و اختلال حرکتی ناشی از نوروپاتی دیابتی را در موش‌های صحرایی دارد. مکانیسم بهبود پردردی و اختلال حرکتی ممکن است (حداقل) از طریق کاهش قند خون و کاهش آسیب نورونی باشد.

واژه‌های کلیدی: عصاره آویشن کرمانی، دیابت، پردردی، اختلال حرکتی، موش‌های صحرایی

مقدمه

بیماری دیابت قندی یکی از بیماری‌های متابولیک می‌باشد که درصد بروز بالایی در جمعیت جهانی و همین‌طور کشور ما دارد. این بیماری در دراز مدت با اختلالات نورولوژیکی همچون نوروپاتی محیطی و مرکزی همراه می‌باشد. تقریباً پنجاه درصد بیماران دیابتی نوع دوم و صد درصد بیماران دیابتی نوع یک دچار نوروپاتی می‌شوند که همراه با کرختی اندام‌های حرکتی و درد آزاردهنده می‌باشد [۳]. افزایش قند خون در بیماری دیابت علت اصلی بروز نوروپاتی می‌باشد [۸]. درد نوروپاتی یا به صورت خود به‌خودی و یا در نتیجه یک محرک ملایم دردزا به وجود می‌آید و باعث بروز علائم پردردی می‌گردد [۱۰]. همچنین بسته به اینکه کدام یک از ریشه‌های عصبی درگیر شده باشند، قسمت‌های مختلف بدن این دسته از بیماران (مانند صورت، قفسه سینه یا اندام‌های انتهایی) دچار نقص حسی و حرکتی می‌شود. استرس اکسیداتیو- نیتروساتیو یک دلیل عمده مرگ نورونی و شرایط

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: semahani@uk.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

پاتولوژیک در فیبرهای حسی-حرکتی محیطی و مرکزی می‌باشد. نشان داده شده است نورون‌هایی که با شدت کمتری دچار استرس اکسیداتیو می‌شوند از مرگ نورونی رها می‌شوند، منتها دچار آسیب شده و باعث ایجاد درد می‌شوند. افزایش قند خون چه در شرایط in vivo و چه در شرایط in vitro منجر به فعال شدن بیشتر مسیرهای متابولیسم گلوکز می‌شود. فعالیت این مسیرها در بروز نوروپاتی دیابتی دخیل است. این مسیرها شامل افزایش تولید سوربیتول و فروکتوز، تغییر در مسیر NAD (P)-redox، فعال شدن PKC، افزایش یون-های سوپراکسید و کاهش توان آنتی‌اکسیدانی سلول‌ها می-باشند که همه موارد منجر به افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب و آسیب سلولی می‌شوند [۶، ۹]. گیاه آویشن کرمانی (Thymus caramanicus jalas) یکی از چهارده گونه موجود این گیاه در ایران است که متعلق به خانواده نعناعیان (Laminatae) می‌باشد. رویشگاه اصلی آن استان کرمان می‌باشد. همچنین این گیاه در سایر نقاط ایران از جمله اصفهان، کاشان، یزد، سمنان (شاهرود) و گرگان نیز می‌روید. این گیاه دارای خواص مختلفی از جمله ضد باکتری، ضد قارچ، ضد ویروس، ضد التهاب، آنتی‌اکسیدان، آرام‌بخش و بسیاری خواص دیگر می‌باشد [۱۷، ۱۴]. ترکیبات اصلی این گیاه شامل تیمول، کارواکرول، رزمارینیک اسید، کافئیک اسید، لوتئولین، آپیگنین و کارنوزیک اسید می‌باشند [۲۰].

علاوه بر این مطالعات بر روی ترکیبات فلاونوئیدی گونه‌های دیگر این گیاه نیز حاکی از تأثیر کاهش دهنده قند آن‌ها می‌باشند [۱۹]. بنابراین در مطالعه حاضر تأثیر احتمالی عصاره گیاه آویشن کرمانی بر بروز پردردی و اختلال حرکتی ناشی از دیابت القایی (از شاخص‌های مهم نوروپاتی) در یک مدل حیوانی مورد بررسی قرار گرفتند.

مواد و روش ها

حیوان‌ها: در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوان‌ها از حیوانخانه مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان تهیه شدند. حیوان‌ها دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و بصورت گروه‌های چهار تایی در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. مدت زمان ۱۲ ساعت تاریکی،۱۲ ساعت روشنایی و دمای هوای ۲۵ درجه در محل نگهداری حیوان‌ها رعایت شد. ۵ روز قبل از شروع آزمایشات، حیوان‌ها به خوبی دست‌آموز شدند تا به هنگام انجام تست مورد نظر، استرس در آنها بوجود نیاید. پروتکل تحقیقاتی، مورد تایید کمیته اخلاق مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان (EC/KNRC/89-27) قرار گرفت.

تهیه عصاره آویشن کرمانی: قسمت‌های هوایی گیاه آویشن در فصل گل‌دهی (تیر ماه ۱۳۹۱) از منطقه کوهستانی لاله‌زار استان کرمان در ارتفاع ۳۴۰۰ تا ۳۶۰۰ متری از سطح دریا جمع‌آوری گردید. سرشاخه‌ها سالم و بدون آسیب‌دیدگی چیده شدند. تشخیص و شناسایی گیاه توسط گیاه‌شناسان دانشگاه شهید باهنر کرمان انجام شد. عصاره هیدروالکلی آویشن کرمانی در مرکز بین المللی علوم و تکنولوژی پیشرفته و علوم محیطی کرمان به روش سوکسوله تهیه شد. جهت استفاده در آزمایشات هر بار مقدار مورد نظر عصاره وزن و در سرم فیزیولوژیک حل شد.

القای دیابت در حیوان‌ها: دیابت به وسیله تزریق دوز ۵۵ mg/kg استرپتوزوتوسین (STZ) خریداری شده از شرکت سیگما حل شده در سیترات بافر ۰/۰۱ mol/L به صورت داخل صفاقی انجام گرفت. جهت اطمینان از دیابتی شدن حیوان‌ها، قند سرمی آن‌ها یک هفته پس از تزریق STZ اندازه‌گیری شد. قند خون بالای ۳۵۰ mg/dl، به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد [۱۲].

تیمار حیوان‌های دیابتی با عصاره آویشن کرمانی: با توجه به وزن کلی حیوان‌ها، عصاره (بر حسب میلی‌گرم بر کیلوگرم) در نرمال سالین حل شد. با استفاده از لوله دهانی- معدی، عصاره با دوزهای (mg/kg ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰) به حیوان-ها خورانیده شد. عصاره از این طریق، هر روز به مدت شش هفته به حیوان‌ها خورانیده شد. موش‌های صحرایی در گروه‌های ۶ تا ۸ تایی به صورت زیر دسته بندی شدند:

گروه کنترل: حیوان‌های سالم و بدون هیچگونه درمان با عصاره آویشن کرمانی.

گروه دیابت: حیوان‌های دیابتی بدون هیچگونه درمان با عصاره آویشن کرمانی.

گروه دیابت که حلال عصاره آویشن کرمانی (سالین) را به

مدت شش هفته دریافت می‌کردند.

گروه‌های دیابت و تیمار که دوزهای متفاوت (mg/kg ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰) عصاره آویشن کرمانی را به مدت شش هفته دریافت می‌کردند.

گروه دیابتی کنترل مثبت که انسولین را با دوز ۴ واحد بر کیلوگرم روزانه و به مدت شش هفته دریافت می‌کردند.

بررسی آستانه حس درد حیوان‌ها با استفاده از تست Tail-Flick: برای بررسی آستانه درد حیوان‌ها، از تست Tail-flick (پس کشیدن دم) استفاده شد [۵]. این تست با استفاده از دستگاه Tail-flick انجام گرفت. شدت نور مورد استفاده برابر با ۵ و زمان ۱۰ ثانیه به عنوان زمان قطع نور در نظر گرفته شد؛ یعنی چنانچه حیوان تا مدت ۱۰ ثانیه پس از شروع تابش نور سوزان، دم خود را پس نمی‌کشید به منظور جلوگیری از آسیب بافتی، محرک قطع می‌شد. حیوان به صورت افقی داخل محفظه مخصوص نگهداری قرار گرفت و دم آن بیرون از محفظه آزاد بود؛ در اولین مرحله و قبل از شروع آزمایشات، حیوان‌هایی که زمان تأخیری کمتر از ۴ و بیشتر از ۶ ثانیه داشتند، از روند کار حذف شدند. مدت زمان تأخیر بین تابش نور و پس کشیدن دم سه بار اندازه‌گیری شد و مقدار میانگین به عنوان زمان تأخیری در نظر گرفته شد [۱۱].

بررسی هماهنگی حرکتی با استفاده از آزمون Rota-rod treadmill: جهت بررسی هماهنگی حرکتی حیوان‌های مورد آزمایش، از تست راهپیمایی بر روی میله چرخان (Rota-rod treadmill) استفاده شد. در این روش، حیوان‌ها دو مرتبه روی میله‌ی چرخان دستگاه قرار گرفتند. یک مرتبه روز اول آزمایش و یک مرتبه هم پس از هفت هفته (روز آخر آزمایش). بعد از اینکه حیوان‌ها توانستند خود را روی میله چرخان نگه دارند دستگاه به مدت سه دقیقه روشن شد. مدت زمانی که حیوان می‌توانست خود را روی میله چرخان نگه دارد (که شاخصی از هماهنگی حرکتی آنها می‌باشد) ثبت گردید.

سنجش میزان گلوکز سرمی موش‌های صحرایی دیابتی شده: جهت تعیین میزان قند سرمی، ۶ روز پس از تزریق STZ، با کمک لوله موئینه هپارینه شده خون‌گیری از سینوس اتموئید چشم تمامی گروه‌ها انجام شد و نمونه سرمی آنها جدا گردیده و تا زمان سنجش در فریزر با دمای ۲۰- نگهداری شد. حیوان‌ها پس از اتمام دوره درمان با عصاره (به مدت شش هفته) با استفاده از دستگاه دسیکاتور و گاز CO_2 بی‌هوش شدند. سپس سر آن‌ها از بدن جدا گردید. بعد از جداسازی سرم قند خون نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. غلظت گلوکز سرم بصورت آنزیمی و با استفاده از کیت گلوکز اکسیداز- پراکسیداز (GOD-POD kit, Pars Azmoon Co., Iran) سنجیده شد. ضریب تغییرات اندازه گیری در محدوده قابل قبول (کمتر از ۲/۵ درصد) قرار داشت.

آنالیز آماری: نتایج بصورت میانگین ±SEM ارائه شدند. میانگین داده‌ها در گروه‌های مختلف آزمایشی به کمک آزمون یک‌طرفه ANOVA و به دنبال آن آزمون Tukey تجزیه و تحلیل شدند.

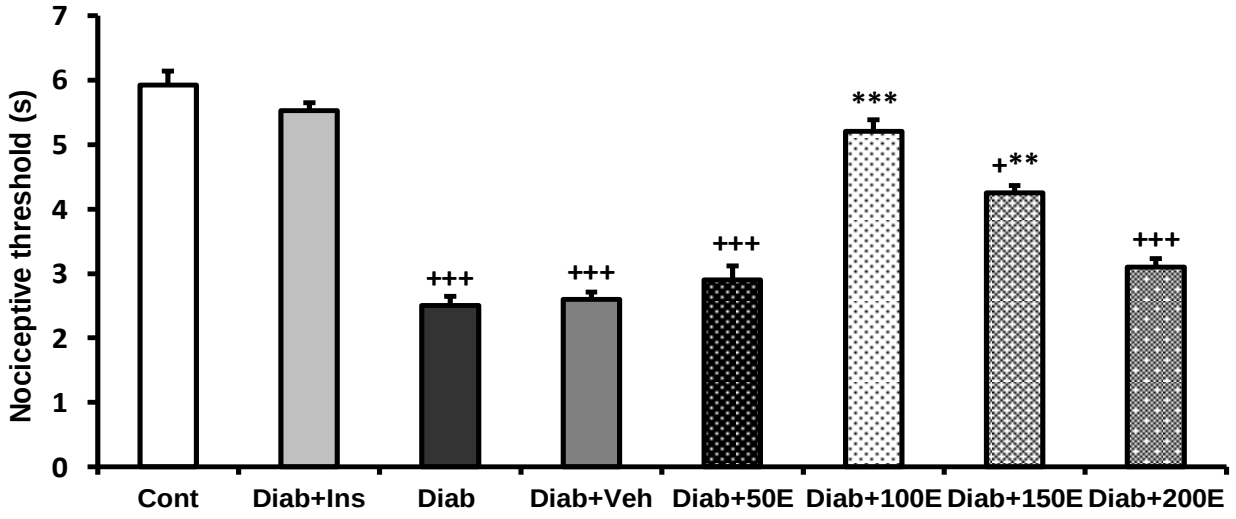
یافته ها

اثر عصاره آویشن کرمانی بر قند خون موش-های صحرایی دیابتی شده: یک هفته پس از تزریق STZ غلظت گلوکز سرم رت‌های دیابتی (mg/dl ۱۲/۳۴±۳۹۶/۲۵) به طور معنی‌داری نسبت به حیوان‌های کنترل (mg/dl ۳/۴۱ ±۹۸/۲۳) افزایش یافت (P<۰/۰۱). غلظت گلوکز سرم حیوان‌های دیابتی بعد از گذشت شش هفته از تزریق STZ همچنان در سطح بالایی بود (mg/dl ۳۶/۳۱±۴۱۲/۲۲). غلظت گلوکز سرم حیوان‌های دیابتی شده که حلال عصاره را دریافت کرده بودند، تقریباً معادل با غلظت سرم حیوان‌های دیابتی بود. حیوان‌های دیابتی که به مدت شش هفته (هر روزه) دوزهای mg/kg ۱۰۰ و ۱۵۰ عصاره آویشن کرمانی دریافت کرده بودند، غلظت گلوکز سرمشان نسبت به مقدار آن در آغاز دوره آزمایش کاهش یافته بود (جدول ۱). هرچند در حیوان‌های دیابتی که دوز mg/kg ۵۰ و ۲۰۰ عصاره آویشن کرمانی را دریافت کرده بودند غلظت گلوکز سرم نسبت به آغاز دوره آزمایش و همین‌طور در مقایسه با سایر حیوان‌های دیابتی (بدون درمان با عصاره) تغییری نداشت. قند خون حیوان‌های دیابتی که انسولین دریافت کرده بودند نسبت به گروه کنترل تفاوت چندانی نداشت. لازم به ذکر است که حیوان‌های دیابتی دچار پرادراری (Polyuria) شده و همین‌طور مصرف آب و غذای آنها به طور چشمگیری افزایش یافته بود. این عوارض در حیوان‌های دیابتی با دریافت

Table 1: Effect of thymus carmanicus Jalas (TCJ) extract on Serum glucose levels of diabetic rats

Groups	Serum glucose (mg/dl)	
	Start of study	End of study
Cont	98.23±3.41	99.51±16.73
Diab	396.25±12.34	412.22±19.18
Diab + Ins	101.17±14.22	110.11±21.31
Diab + Veh	410.31±13.4	396.19±18.7
Diab + 50mg/kg TCJ	403.22±21.13	391.32±23.14
Diab + 100mg/kg TCJ	392.31±18.82	223.42±26.3++**
Diab + 150mg/kg TCJ	416.14±11.41	254.21±32.6+*
Diab + 200mg/kg TCJ	396.43±15.63	351.27±21.5

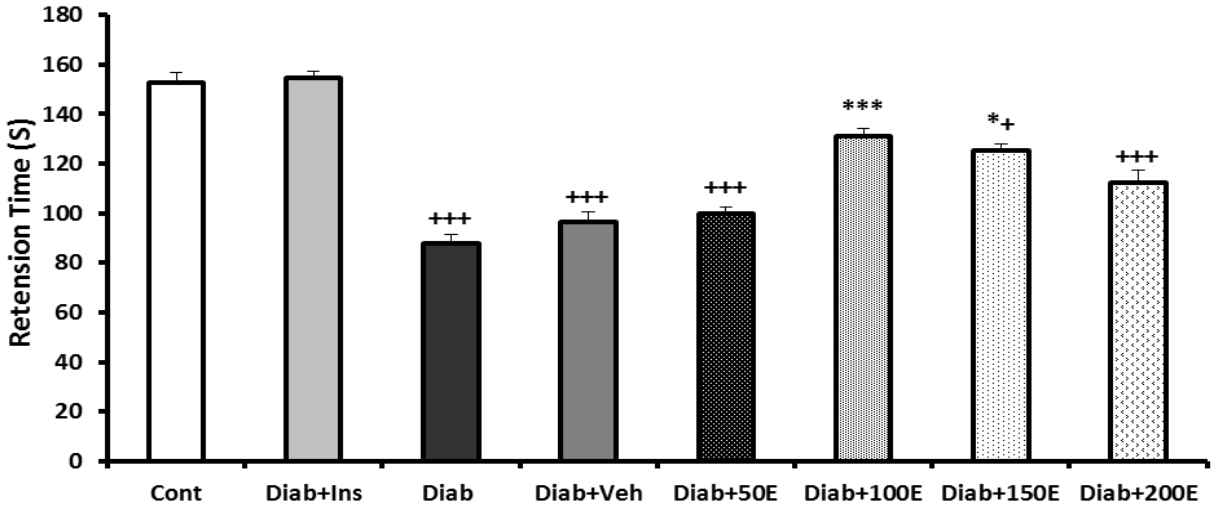
Values represent the mean±SEM (n=6-8)
*P < 0.05, **P < 0.01 versus start of the study in same group
+P < 0.05 <++P < 0.01 versus diabetic rats at the end of the study



شکل ۱- اثر عصاره آویشن کرمانی بر آستانه درد در حیوان‌های دیابتی در انتهای دوره آزمایش. مقادیر به صورت Mean ± SEM نشان داده شده‌اند (n= ۶-۸). P<۰/۰۰۱ +، P<۰/ ۰۵ +++: اختلاف معنی داری در زمان پس‌کشیدن دم نسبت به گروه کنترل (Cont) و همینطور گروه دیابتی دریافت کننده انسولین (Dia + Ins). P<۰/۰۱ **، P<۰/۰۰۱ ***: اختلاف معنی داری در مقایسه با گروه دیابت (Dia) و دیابت+حلال (Dia + Veh).

دوزهای (۱۰۰mg/kg و ۱۵۰) عصاره آویشن کرمانی نسبت به حیوان‌های دیگر که عصاره دریافت نکرده بودند کاهش یافت (داده‌ها نشان داده نشده‌اند).

اثر عصاره آویشن کرمانی بر آستانه درد در حیوان‌های دیابتی: همانگونه که در شکل ۱ نشان داده شده است حیوان‌های دیابتی پاسخ‌های پردردی از خود نشان دادند. پردردی دو هفته پس از تزریق STZ در حیوان‌ها مشاهده گردید و تا انتهای دوره آزمایش ادامه پیدا کرد. در گروه دیابت + حلال الگوی ایجاد پردردی شبیه به گروه دیابت بود. در گروه دیابت + دوز mg/kg ۵۰ و ۲۰۰ عصاره پردردی القا شده توسط دیابت از هفته دوم پس از تزریق STZ مشاهده گردید و عصاره در این غلظت نتوانسته بود جلوی بروز آن را



شکل ۲- بررسی اختلال حرکتی حیوان‌های دیابتی و تاثیر عصاره آویشن‌کرمانی بر آن در انتهای دوره آزمایش. P<۰/۰۵ +، P<0/001 +++: اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه کنترل(Cont). P<۰/۰۵ *، P<۰/۰۱ **: اختلاف معنی‌داری در مقایسه با گروه دیابتی(Dia) و همینطور دیابتی که حلال دریافت کرده بود (Dia + Veh).

بگیرد. در گروه‌های درمان شده با دوزهای mg/kg ۱۰۰ و ۱۵۰ عصاره پردردی القا شده توسط بررسی آستانه حس درد در هفته هفتم آزمایشات نشان داد که میزان پایه جهت پس کشیدن دم در تست Tail-flick برای حیوان‌های سالم بین ۴ الی ۶ ثانیه بود. مدت زمان پس کشیدن دم در تست Tail-Flick در حیوان‌های گروه دیابت نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری پیدا کرد و به ۴۹/۷۹ درصد میزان پایه رسید. در عوض مدت زمان پس کشیدن دم در حیوان‌های گروه دیابتی درمان شده با عصاره که دوزهای ۱۰۰ و mg/kg ۱۵۰ را دریافت کرده بودند به ترتیب ۸۹٫۶ و ۷۷٫۵ درصد میزان پایه آن بود (شکل۱). اختلاف معنی‌داری میان گروه دیابتی درمان شده با انسولین و گروه کنترل در این زمینه مشاهده نشد.

اثر عصاره آویشن کرمانی بر اختلال حرکتی القا شده توسط دیابت: تست راهپیمائی بر روی میله چرخان برای بررسی هماهنگی حرکتی حیوان های دیابتی انجام شد (شکل ۲). حیوان‌های دیابتی دچار نقصان معنی داری در نگهداری خود بر روی میله چرخان در طول زمان شدند (P<۰/۰۰۱) به طوری که در حیوان‌های دیابتی توانایی نگه داشتن خود بر روی میله چرخان به طور قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با حیوان‌های کنترل کاهش یافت (۶۲/۱۶ درصد کنترل). اختلاف معنی‌داری میان گروه دیابتی درمان شده با انسولین و گروه کنترل در این زمینه مشاهده نشد. حیوان-های گروه دیابت دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره توانستند به ترتیب به میزان ۸۹/۱۸ و ۸۴/۴۵ درصد نسبت به گروه کنترل خود را بر روی میله-چرخان نگه‌داری کنند (به ترتیب P<۰/۰۱ و P<۰/۰۵). عصاره آویشن کرمانی با دوزهای ۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای تأثیر معنی‌داری بر اختلال حرکتی القا شده توسط دیابت نداشت و حیوان‌های این گروه علائمی شبیه گروه دیابت از خود نشان دادند.

بحث

همان‌طور که در بخش نتایج نشان داده شد، غلظت گلوکز سرم حیوان‌های دیابتی که به مدت شش هفته دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره آویشن‌کرمانی را دریافت کرده بودند، نسبت به میزان آن در آغاز دوره آزمایش کاهش یافته بود. این یافته با بسیاری از گزارشات قبلی در زمینه اثر کاهش دهنده قند خون توسط گونه‌های دیگر عصاره آویشن یا ترکیبات تشکیل دهنده آن سازگاری دارد. در این زمینه یغمایی و همکارانش تأثیر عصاره آویشن شیرازی بر مقدار گلوکز خون موش‌های صحرایی دیابتی شده بعد از تیمار با عصاره را نشان دادند. آنان پیشنهاد کردند که فلاونوئیدهای موجود در این گیاه، دارای اثر مهاری بر افزایش قند خون بعد از تیمار با

عصاره آویشن در موش‌های دیابتی می‌باشند. همچنین میزان تحمل به گلوکز نیز در این موش‌ها افزایش یافته بود [۲۲]. برخی مطالعات در این زمینه اثر پلی‌فنل‌های عصاره آویشن را بر میزان گلیکوژن کبدی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و قند خون نشان داده‌اند که در موش‌های صحرایی تیمار شده با ترکیبات مذکور گلیکوژن کبدی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلولی نسبت به گروه دیابتی افزایش معنی‌داری می‌یابد. همچنین آنان دریافتند که قند خون در گروه‌های تیمار شده نسبت به گروه دیابت به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد [۱۹]. با توجه به این- که علت اصلی مشکلات به وجود آمده در دیابت و بویژه نوروپاتی دیابتی، قند خون بالا می‌باشد، پس می‌توان این‌گونه نتیجه گرفت که عصاره آویشن با کاهش نسبی قند خون در حیوان‌های دیابتی از مشکلات پیش آمده به وسیله گلوکز زیاد جلوگیری می‌کند.

علاوه بر این در مطالعه حاضر برای نشان دادن بروز پردردی و اختلال حرکتی به ترتیب از تست‌های پس‌کشیدن دم و راهپیمایی بر روی میله چرخان استفاده شد. نتایج نشان دادند که حیوان‌ها بعد از گذشت شش هفته از دیابتی شدن در پاسخ به محرک دردناک نور داغ، دم خود را ۲ تا ۳ ثانیه زودتر از حیوان‌های سالم پس می‌کشیدند. همچنین موش‌های دیابتی در مدت مشابه شش هفته ای پس از تزریق STZ، دچار نقص در هماهنگی حرکتی شدند. پردردی و اختلال حرکتی بوجود آمده به علت بروز نوروپاتی دیابتی در آن‌ها می‌باشد. این یافته‌ها در تطابق با مطالعات گذشته در زمینه بروز نوروپاتی دیابتی و عوارض عصبی ناشی از آن می‌باشد [۱۳، ۱۶]. بسیاری از مکانیسم‌های نوروآناتومیک، نوروفیزیولوژیک و نوروشیمیایی در پیدایش این علائم نوروپاتیک دخیل می‌باشند. استرس اکسیداتیو- نیتروساتیو یک دلیل عمده مرگ نورونی و شرایط پاتولوژیک دردناک در فیبرهای عصبی محیطی و مرکزی می‌باشد. در این میان نورون‌هایی که با سطح پایین‌تری دچار استرس اکسیداتیو می‌شوند از بین نمی‌روند منتها آسیب دیده و باعث بروز حس درد می‌شوند. همچنین آسیب و تخریب نورونی حاصل از تشکیل رادیکال‌های آزاد باعث کرختی و عدم عملکرد اعصاب حرکتی می‌شود [۸]. علاوه بر این در بافت‌های محیطی، گونه‌های واکنشگر اکسیژنی گیرنده‌های درد را حساس کرده بطوری که دیگر تنها در پاسخ به تحریکات آسیب‌رسان تحریک نمی‌شوند بلکه به تحریکات عادی زیر آستانه نیز پاسخ داده و تحریک می‌شوند [۴]. حساس شدن اعصاب محیطی مستقیماً و به تنهایی باعث ایجاد درد نمی‌شود بلکه باعث حساس شدن اعصاب مرکزی در طناب نخاعی نیز می‌گردد که این هم بطور غیرمستقیم باعث ایجاد پردردی می‌شود [۱۸، ۲۱]. تجمع سوپراکسید و نیتریک اکسید ناشی از دیابت باعث نقص در مکانیسم‌های تولید انرژی در اعصاب حسی و حرکتی محیطی می‌شود [۷]. در موش‌های صحرایی دیابتی شده بوسیله STZ کاهش آستانه مکانیکی گیرنده‌های درد، آسیب به فیبرهای عصبی نوع C و افزایش خود به خودی فعالیت گیرنده درد مشاهده شده است؛ همچنین بین مقدار استرس اکسیداتیو و بروز نارسایی‌های عصبی و جریان خون عروق کوچک رابطه مستقیمی وجود دارد، زیرا در نتیجه آسیب به این عروق، خون‌رسانی اعصاب کم شده و نورون ها دچار تخریب بیشتری می‌شوند که در نهایت منجر به از میان رفتن عملکرد صحیح حسی– حرکتی قسمتهای محتلف بدن می‌گردد [۲، ۱۵، ۱۶].

بنابراین با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلولی و خنثی- سازی رادیکال‌های آزاد می‌توان از ورود آسیب به فیبرهای عصبی جلوگیری کرده و در نتیجه درد نوروپاتیک نیز کاهش یافته و عملکرد حسی– حرکتی هم بهبود می‌یابد. یکی از سدهای طبیعی بدن در مقابل این مواد زیان‌آور سیستم آنتی‌اکسیدانی درونی خود بدن می‌باشد. پس اگر بتوان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی طبیعی بدن را بهبود بخشید می‌توان به طور مطلوبی از بروز نوروپاتی دیابتی و عوارض ناشی از آن جلوگیری کرد [۱]. خوشبختانه در این زمینه گزارشاتی از تأثیرات مثبت عصاره آویشن‌کرمانی و ترکیبات پلی‌فنلی موجود در آن وجود دارد. در این مورد گزارش شده است که پلی فنل های عصاره آویشن باعث افزایش میزان گلیکوژن کبدی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی موش‌های دیابتی تیمار شده نسبت به گروه تیمار نشده می‌شوند. همچنین نشان داده شده است که قند خون در گروه‌های تیمار شده نسبت به گروه دیابتی به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. بعلاوه مشخص شده است عصاره آویشن دارای اثر افزایشی بر بیان آنزیم سوپراکسیددیسموتاز (SOD) سلولی موش‌های دیابتی در پاسخ به استرس

اکسیداتیو می‌باشد. SOD از جمله عوامل سیستم آنتی اکسیدانی بسیار مهم سلولی می‌باشد [۱۹]. در مجموع می‌توان نتیجه‌گیری کرد که احتمالاً عصاره آویشن کرمانی با کاهش قند خون (به عنوان مهم‌ترین عامل بوجود آورنده عوارض دیابت و آغازگر مسیرهای آسیب رسان عصبی) و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلولی (با عنوان مهمترین عوامل دفاعی در برابر رادیکال‌های آزاد مخرب و آسیب‌رسان) باعث کاهش آسیب به نورون‌های محیطی حسی- حرکتی شده و از این طرق باعث کاهش بروز پردردی و اختلال حرکتی ناشی از قند خون بالا در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین می‌شود.

با توجه به اینکه این مطالعه بر عصاره تام آویشن کرمانی صورت گرفته است دقیقاً نمی‌توان اظهار کرد که کاهش مقدار گلوکز خون و یا پردردی مربوط به کدام یک از ترکیبات موجود در عصاره بوده است و در تحقیقات بیشتری نیاز است.

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان و در قالب بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم زهرا حاجی علیزاده انجام شده است.

References

[1] Al-Azzawie HF, Alhamdani MS. Hypoglycemic and antioxidant effect of Oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. ***Life Sci*** 78 (2006) 1371-1377.

[2] Anjaneyulu M, Chopra K. Quercetin, a bioflavonoid, attenuates thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. ***Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*** 27 (2003) 1001-1005.

[3] Boulton AJ1, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. ***Diabetes Care*** 28 (2005) 956-962.

[4] Chung JM. The role of reactive oxygen species (ROS) in persistent pain. ***Mol Interv*** 4 (2004) 248-50.

[5] D'amour EF, Smith LD. A method for determining loss of pain sensation. ***J Pharmacol Exp Ther*** 72 (1941) 74-79.

[6] Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. ***Pharmacol Res*** 55 (2007) 498-510.

[7] Drel VR, Pacher P, Vareniuk I. A peroxynitrite decomposition catalyst counteracts sensory neuropathy in streptozotocin diabetic mice. ***Eur J Pharmacol*** 569 (2007) 48-58.

[8] Edwards LJ, Vincent MA, Hsinlin TC, Feldman LE. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. ***Pharmacol Ther*** 120 (2008) 1-34.

[9] Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman EL. Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy. ***Rev Endocr Metab Disord*** 9 (2008) 301-14.

[10] Gidal BE, Billington R. New and emerging treatment options for neuropathic pain. ***Am J Manage Care*** 12 (2006) 269-78.

[11] Hajializadeh Z, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Kaeidi A, Atapour M, Abbasnejad M. Changes in the gene expression of specific G-protein subunits correlate with morphine insensitivity in streptozotocin-induced diabetic rats. ***Neuropeptides*** 44 (2010) 299-304.

[12] Kaeidi A, Esmaeili-Mahani S, Abbasnejad M, Sheibani V, Rasoulian B, Hajializadeh Z, Pasban-Aliabadi H. Satureja khuzestanica attenuates apoptosis in hyperglycemic PC12 cells and spinal cord of diabetic rats. ***J Nat Med*** 67 (2012) 61-9.

[13] Kuhad A, Sharma S, Kanwaljit C. Lycopene attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. ***Eur J Pain*** 12 (2008) 624-632.

[14] Iamaroon A, Pattanaporn K, Pongsiriwet S, Wanachantararak S, Prapayasatok S, Jittidecharaks S, Chitapanarux I, Lorvidhaya V. Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. ***Int J Oral Maxillo Fac Surg*** 33 (2004) 84-88.

[15] Leinninger GM, Backus C, Sastry AM, Yi YB, Wang CW, Feldman EL. Mitochondria in DRG neurons undergo hyperglycemic mediated injury through Bim,

Bax and the fission protein Drp1. ***Neurobiol Dis*** 23 (2006) 11-22.

[16] Li F, Obrosova GI, Abatan O, Tian D, Stevens MJ. Taurine replacement attenuates hyperalgesia and abnormal calcium signaling in sensory neurons of STZ-D rats. ***Am J Physiol Endocrinol Metab*** 288 (2005) 29-36.

[17] Little J, Falace D, Miller C, Rhodus N. ***Dental management of the medical compromised patient***. 6nd ed, Florida Mosby Co, (2002), p 398.

[18] Meller ST, Pechman PS, Gebhart GF, Maves TJ. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat. ***Neuroscience*** 50 (1992) 7-10.

[19] Sabu AMC, Kuttan R. Medicinal plants and its relation Antidiabetic activity of ship with their antioxidant property. ***J Ethnopharmacol*** 81 (2002) 155-60.

[20] Safaei-Ghomi J, Ebrahimabadi AH, Djafari-Bidgoli Z, Batooli H. GC/MS analysis and in vitro antioxidant activity of essential oil and methanol extracts of Thymus caramanicus Jalas and its main constituent carvacrol. ***Food Chem*** 115 (2009) 1524-1528.

[21] Wang ZQ, Porreca F, Cuzzocrea S, Galen K, Lightfoot R, Masini E. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. ***J Pharmacol Exp Ther*** 309 (2004) 869-78.

[22] Yaghmaie P, Heydarian S, Poorbahman N. The regenerative effect of Thymus vulgaris extract on beta cells of pancreas of streptozotocin induced diabetic wistar rats. ***Med sci j Islamic azad uni*** 21 (2011) 162-167.