



Oral administration of *Teucrium polium* extract ameliorates ovalbumin-induced allergy in rats

Zahra Rezaei¹, Mohammad Reza Nazerizadeh², Mohammad Reza Seadat-Mahani², Saeed Esmacili-Mahani^{1*}

1. Dept. of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran.

2. Academy for Scientific Research, Official of Training and Education, Kerman, Iran

Received: 17 June 2013

Accepted: 26 Aug 2013

Abstract

Introduction: There are about 120 million people around the world who suffer from allergies. This is a huge number and all these individuals currently use anti-allergic drugs that are associated with numerous side effects. In order to find an appropriate complementary drug from traditional folk medicine, *Teucrium polium* was examined. Prednisolone was used as a control anti-allergic drug.

Methods: Male Wistar rats were used and randomly divided into different experimental groups. Ovalbumin was used to induce allergy and sensitization challenge was confirmed by the presence of sneezing and changes in the level of eosinophils and IgE. Eight days after allergy induction, *Teucrium polium* (4, 8 and 12 mg/kg) was administered orally for eight days. Blood samples were collected on day 16 and blood cell count and IgE concentration were determined. Positive control animals were given 2 mg/kg prednisolone in a similar manner.

Results: The data showed that ovalbumin could induce sensitivity and increased eosinophils and IgE levels. Oral treatment with *Teucrium polium* showed significant decrease in the number of eosinophils ($p < 0.01$) and serum levels of IgE ($p < 0.01$). The effects of this plant extract were comparable to those observed in prednisolone-treated group. In addition, *Teucrium polium* effects remained 8 additional days after the termination of drug treatment.

Conclusion: These results suggest that oral *Teucrium polium* treatment could be a promising treatment for allergic conditions. Therefore, our study contributes to expand the knowledge on diverse pharmacological effects of *Teucrium polium* extract.

Key words: Allergy, Ovalbumin, *Teucrium polium*, Eosinophils, IgE, Rats

* Corresponding author e-mail: semahani@yahoo.com

Available online at: www.phypha.ir/ppj

تجویز خوراکی عصاره کلپوره (*Teucrium polium* L.) آلرژی القاء شده توسط اوبومین را در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد

زهرا رضایی^۱، محمد رضا ناظری زاده^۲، محمد رضا سعادت ماهانی^۳، سعید اسماعیلی ماهانی^{۴*}

۱. بخش زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان

۲. پژوهشکده تعلیم و تربیت آموزش و پرورش کرمان، کرمان

پذیرش: ۴ شهریور ۹۲

دریافت: ۲۷ خرداد ۹۲

چکیده

مقدمه: تعداد قابل توجهی از مردم جهان (۱۲۰ میلیون نفر) به آلرژی مبتلا می‌باشند. داروهای موجود که در این رابطه مصرف می‌شوند دارای عوارض جانبی متعددی هستند. در این تحقیق به منظور یافتن داروی جایگزین مناسب، بر اساس طب سنتی، اثر عصاره کلپوره در درمان آلرژی مورد بررسی قرار گرفت. پردنیزولون نیز به عنوان یک داروی کنترل ضد آلرژی مورد استفاده قرار گرفت.

روش‌ها: در این پژوهش از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار استفاده شد. حیوان‌ها در ۶ گروه آزمایشی به طور تصادفی تقسیم شدند. برای القاء آلرژی از روش تزریق اوبومین استفاده شد. وجود علائم رفتاری همچون عطسه و تغییرات IgE و آنزینوفیل آن را اثبات کردند. عصاره کلپوره (۴، ۸ و ۱۲ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت خوراکی (گاواژ) تجویز شد. پردنیزولون (۲ میلی گرم بر کیلوگرم) به عنوان گروه کنترل مثبت استفاده شد. بعد از القاء آلرژی (روز هشتم) حیوانات به مدت ۸ روز دیگر عصاره یا پردنیزولون دریافت می‌داشتند. در روز ۱۶ نمونه‌های خون جمع‌آوری و میزان IgE و درصد آنزینوفیل‌ها محاسبه شد.

یافته‌ها: اوبومین باعث بروز واکنش‌های حساسیتی و افزایش سطح IgE و آنزینوفیل‌ها شد ($p < 0.01$) و مصرف ۸ روزه عصاره سبب کاهش معنی‌دار در شاخص‌های فوق گردید ($p < 0.01$). اثرات عصاره قابل مقایسه با اثر پردنیزولون بودند و این اثرات حتی ۸ روز بعد از قطع مصرف عصاره نیز باقی‌مانده بودند.

نتیجه‌گیری: عصاره کلپوره در مدل القاء آلرژی با اوبومین اثر ضد آلرژیک دارد که حاکی از اثر فارماکولوژیک دیگری برای این گیاه است.

واژه‌های کلیدی: آلرژی، اوبومین، کلپوره، آنزینوفیل، IgE، موش صحرایی

مقدمه

۳۱۳ هجری یا ۸۵۴-۹۳۵ میلادی) بیان شده است. این حکیم برای اولین بار در تاریخ پزشکی جهان بروز آلرژی در فصل بهار را به خاطر بوییدن گل سرخ یا مشک طی رساله‌ای شرح می‌دهد. اولین بار Johansson و همکاران به وجود ایمونوگلوبولین‌هایی اشاره کردند که در پدیده‌های آلرژی و انگلی دخالت دارند [۶].

آلرژی عبارتست از ازدیاد حساسیت و تغییر عکس‌العمل‌های مصنوعیتی بدن در برابر موادی که به ظاهر و معمولاً بی‌زیان بوده ولی تماس مجدد شخص با آن مواد منجر به پیدایش واکنش‌هایی در بدن خواهد شد. علائم ظاهری

قدیمی‌ترین اطلاع درباره آلرژی مربوط به هزار سال قبل از میلاد مسیح و اولین بار طبق گزارش Back در انجیل نامی از آسم ذکر شده است و همچنین زکام بهاره توسط محمد بن زکریای رازی (۲۵۱-)

semahani@yahoo.com

semahani@uk.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

مشخص شده که ترکیبات موجود در آن به عنوان آنتی اکسیدان، ضد ویروس و یا بی حس کننده بوده و نیز اثرات ضد التهابی دارند [۳، ۷، ۸].

با توجه به اینکه مواد آنتی اکسیدان و ضد التهابی اثر قابل ملاحظه ای بر میزان فعالیت سیستم ایمنی دارند لذا در این تحقیق به بررسی اثر عصاره گیاه کلپوره بر علائم آلرژی القاء شده توسط اوبالومین در موش صحرایی پرداختیم.

مواد و روش ها

حیوان ها: این پژوهش به روش تجربی بر روی موش صحرایی نر با میانگین وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم که از انستیتو رازی کرمان تهیه شده بود انجام گرفت. حیوانات به طور تصادفی به ۶ گروه آزمایشی تقسیم شدند. نکات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی لحاظ گردید.

روش جمع آوری و تهیه عصاره گیاه: گلها و سر شاخه های جوان کلپوره از منطقه کوهپایه کرمان جمع آوری شدند. بعد از تأیید توسط گیاه شناس و عضو هیئت علمی دانشگاه شهید باهنر کرمان (دکتر سید منصور میرتاج الدینی) نمونه ای از آن در هر باریم بخش ریست شناسی (کد ۱۳۵۴ کلکسیون میر تاج الدینی) نگهداری شد. در مرحله بعد گیاه خشک و سپس آسیاب شد و با الکل ۷۰٪ به مدت ۷۲ ساعت به دور از نور مخلوط گردید و بعد از عبور دادن از صافی های مناسب با کمک دستگاه تقطیر در خلأ، عصاره کلپوره استخراج شد. برای تزریق، عصاره مذکور در آب مقطر حل می شد.

روش القاء آلرژی: در ابتدا برای ایجاد آلرژی و بروز واکنش های حساسیتی [۱] در همه گروه ها به غیر از کنترل ۴۵۰ mg/kg اوبالومین (پروتئین سفیده تخم مرغ) را به داخل صفاق و ۴۵۰ mg/kg به صورت زیر جلدی و به حیوانات گروه کنترل آب مقطر تزریق گردید و پس از گذشت ۸ روز به عنوان تزریق کمکی ۴۴/۵ mg/kg اوبالومین به صورت زیر جلدی و ۴۴/۵ mg/kg نیز به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. ۱۵ روز بعد از آغاز اولین تزریق اوبالومین، آزمایشهای مربوط به شاخصهای ایجاد آلرژی که شامل: بررسی تعداد ائوزینوفیل های خون و تعداد کل گلبولهای سفید و سنجش میزان IgE بود آغاز شد، چرا که در رت های مبتلا

آلرژی به طور کلی شامل احتقان و آبریزش از بینی، خارش موضعی یا عمومی، ریزش اشک، تنگی مجاری تنفسی که گاهی منجر به خس خس و سختی تنفس می گردد. آلرژی به انواع آلرژی غذایی، آلرژی گرده های گیاهی، آلرژی در اثر تماس با گیاهان و آلرژی دارویی تقسیم می شود. در روش تقسیم بندی دیگری که توسط کوپس و ژل انجام گرفته آلرژیاها به ۴ دسته نوع I-II-III-IV تقسیم شدند. سه نوع اول واکنش های حساسیتی از طریق آنتی بادی انجام می گیرد و نوع چهارم به طور عمده از طریق سلول های T و ماکروفاژها انجام می شود و در عمل لازم نیست این واکنش ها به صورت مجزا از یکدیگر اتفاق بیفتند [۱].

با وجود اینکه تقریباً ۱۲۰ میلیون نفر از مردم جهان به آلرژی مبتلا می باشند اما با این وجود داروهای که اکنون برای درمان این عارضه استفاده می شوند از حیث سرعت، شدت اثر و عوارض جانبی در حد قابل توجهی موفق نبوده اند. به طوریکه عوارضی همچون خواب آلودگی، بی قراری، لرزش، گیجی، خشکی دهان، تپش قلب، بی اشتها، تهوع را ممکن است به دنبال داشته باشند، ضمناً هزینه های سنگین و اثر کوتاه مدت آنها از جمله مشکلات این داروها می باشد [۱۴]. لذا لزوم تحقیقات بیشتر برای یافتن داروهای بهتر و مؤثرتری که بتواند جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی فعلی بوده و مشکلات آنها را نداشته باشد ضروری می نماید.

در این میان با کاوش در طب سنتی اصیل ایرانی مشخص گردید که در منطقه ای از استان کرمان عده ای از مردم، کلپوره (آلپه) خیسانده شده را جهت برطرف کردن علائم آلرژی خود استفاده می کنند. در حالی که شکایتی از عوارض مصرف آن نیز نداشتند. تاکنون اثر کلپوره در رابطه با درمان آلرژی به طور علمی مورد بررسی قرار نگرفته است. عصاره کلپوره در حالی که اثرات مفید و قابل توجهی بر درمان بیماری هایی همچون دیابت، روماتیسم، ناراحتی معده و کاهش وزن و رفع ناراحتی هاضمه، دل درد، سرماخوردگی و زخم معده قبلاً به اثبات رسیده است [۳، ۴، ۱۰، ۱۱]. کلپوره دارای مواد فعال بیولوژیکی همچون کارواکرول، تیمول، کاریوفیلین، کاروتول، سدرول می باشد و

کلپوره و داروی گروه کنترل مثبت (پردنیزولون) انجام شد. نتایج مطالعه به صورت میانگین \pm خطای استاندارد بیان شد. اختلاف میانگین داده‌ها با کمک آزمون یک طرفه ANOVA و به دنبال آن آزمون Tukey تجزیه و تحلیل شدند و ($p < 0.05$) به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

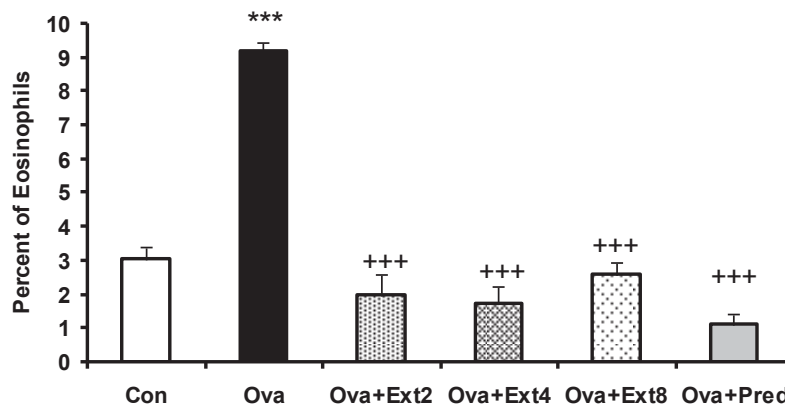
یافته‌ها

نتایج ما نشان داد که به دنبال تزریق اوبومین افزایش قابل ملاحظه‌ای از نظر رفتارهای آلرژیک همچون سرفه، آبریزش و تنفس صدادار مشاهده شد از طرفی افزایش قابل ملاحظه‌ای در میانگین تعداد ائوزینوفیل‌ها رخ داد (9 ± 0.76) درصد در مقابل $1/17 \pm 2/78$ درصد، ($P < 0.001$). علاوه بر این اوبومین سبب افزایش قابل ملاحظه IgE در موش‌های صحرایی می‌شود. تمام حیواناتی که علائم رفتاری و افزایش ائوزینوفیل‌ها و IgE را نشان دادند وارد مراحل بعدی آزمایش شدند و درصد خیلی کمی که علائم رانشان ندادند از مطالعه حذف شدند.

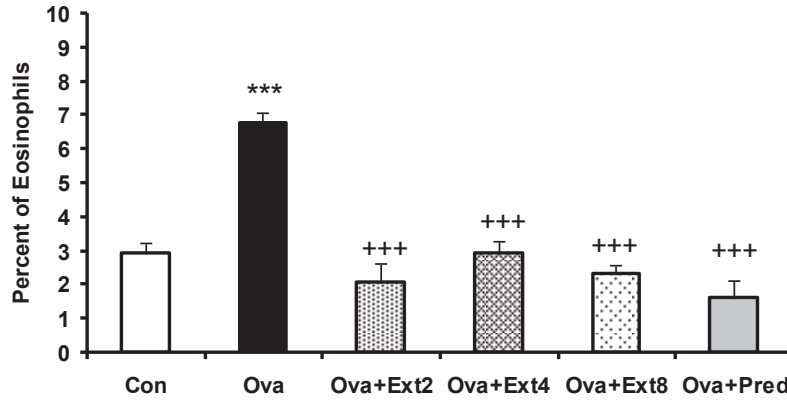
در مرحله بعد آزمایشات موش‌های آلرژیک تحت تیمار با عصاره به صورت خوراکی و با دوزهای روزانه ۴ و ۸ و ۱۲ قرار گرفتند. نتایج نشان داد که مصرفی ۸ روزه دوزهای مختلف عصاره به طور قابل ملاحظه‌ای از افزایش میزان ائوزینوفیل که توسط اوبومین القاء شده بود جلوگیری می‌کند

به آلرژی، میزان ائوزینوفیل‌های خون و IgE افزایش می‌یابد [۴]. برای محاسبه مقادیر نرمال این شاخصها، قبل از شروع آزمایش‌ها درصد ائوزینوفیل‌های خون نمونه‌ها محاسبه شد. مقایسه درصد ائوزینوفیل‌ها و بروز علائم رفتاری همچون عطسه در گروه کنترل و آزمایش، ابتدا به آلرژی را در گروه دریافت کننده اوبومین نشان داد.

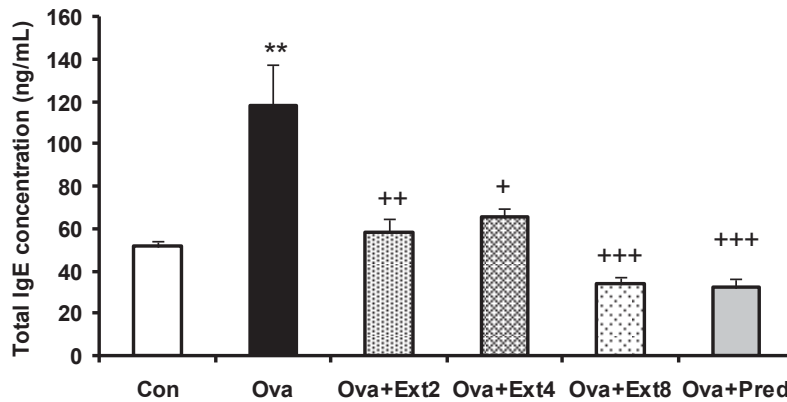
گروه‌های آزمایشی: بعد از اثبات وقوع آلرژی کلپوره با دوزهای ۴ mg/kg و ۸ و ۱۲ به صورت خوراکی و روزانه به مدت ۸ روز تجویز شد. گروه کنترل درمانی نیز داروی پردنیزولون را به شکل خوراکی دریافت می‌کرد. تیمار حیوانات با داروی پردنیزولون و عصاره کلپوره، ۸ روز متوالی انجام شد. پنج ساعت بعد از پایان پذیرفتن مراحل خوراندن دارو و کلپوره، خونگیری از انتهای دم نمونه‌ها انجام شد و میزان ائوزینوفیل و گلبولهای سفید به روش هماسیتومتری اندازه گیری شد. برای شمارش ائوزینوفیل از محلول دانگر و برای شمارش گلبول‌های سفید از محلول مارکانو استفاده شد. شمارش سلولهای خونی ۸ روز بعد از شروع درمان با عصاره انجام گرفت و در این روز نیمی از موش‌ها در همه گروه‌ها بیهوش و پس از خونگیری از قلب و تهیه سرم خون IgE هر نمونه با روش الیزا با استفاده از کیت (total IgE شرکت بهارستان) اندازه‌گیری شد. نیمی دیگر از موش‌ها نیز ۸ روز بعد از قطع مصرف عصاره کلپوره (۱۶ روز پس از شروع درمان) بیهوش و از قلبشان خونگیری شد و میزان IgE تعیین گردید. این کار به منظور مشخص شدن ماندگاری اثر عصاره



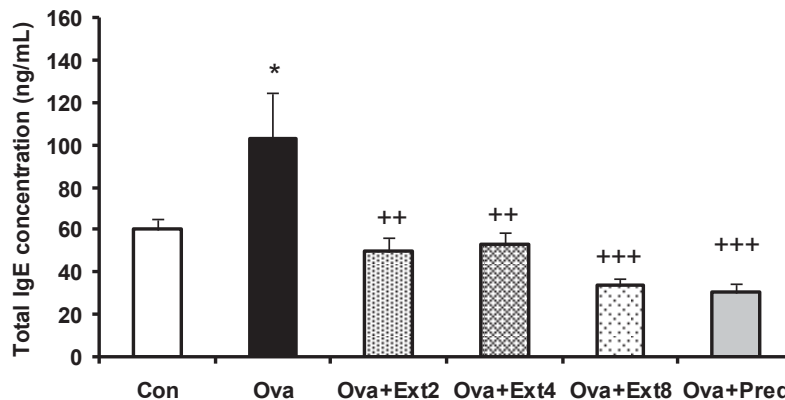
شکل ۱- تأثیر مصرف هشت روزه عصاره کلپوره بر میزان ائوزینوفیل‌ها در حیوان‌های آلرژیک. مقادیر به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شده‌اند ($n=6-8$). $P < 0.001$. ***: اختلاف معنی داری در مقایسه با گروه کنترل غیر آلرژیک. $P < 0.001$. +++: اختلاف معنی داری در مقایسه با میزان ائوزینوفیل در گروه دریافت کننده اوبومین به تنهایی.



شکل ۲- ماندگاری اثر عصاره کلپوره بر میزان ائوزینوفیل ها در حیوان های آلرژیک هشت روز پس از قطع مصرف عصاره. مقادیر به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شده اند (n= ۶-۸). $P < 0.001$: *** اختلاف معنی داری در مقایسه با گروه کنترل غیر آلرژیک. $P < 0.001$: +++ اختلاف معنی داری در مقایسه با میزان ائوزینوفیل در گروه دریافت کننده اوبومین به تنهایی.



شکل ۳- تأثیر مصرف هشت روزه عصاره کلپوره بر میزان IgE سرم در موش های آلرژیک. مقادیر به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شده اند (n= ۶-۸). $P < 0.001$: *** اختلاف معنی داری در مقایسه با گروه کنترل غیر آلرژیک. $P < 0.001$: +++ اختلاف معنی داری در مقایسه با میزان IgE سرم در گروه دریافت کننده اوبومین به تنهایی.



شکل ۴- ماندگاری اثر عصاره کلپوره بر میزان IgE افزایش یافته سرم در موش های آلرژیک هشت روز پس از قطع مصرف عصاره. مقادیر به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شده اند (n= ۶-۸). $P < 0.001$: *** اختلاف معنی داری در مقایسه با گروه کنترل غیر آلرژیک. $P < 0.001$: +++ اختلاف معنی داری در مقایسه با میزان IgE سرم در گروه دریافت کننده اوبومین به تنهایی.

دارای یک طیف وسیعی از مواد با اثرات متنوع است و قبلاً در همین رابطه مشخص شده که ترکیبات موجود در آن به عنوان آنتی اکسیدان، ضد ویروس و یا بی حس کننده بوده و نیز اثرات ضد التهابی دارند [۳، ۷، ۸].

بر همین اساس شاید در رابطه با اثر ضد آلرژیک کلپوره نیز اثرات فوق الذکر با توجه به اهمیتی که به خصوص فعالیت‌های آنتی اکسیدان و اثرات ضد التهابی بر میزان سیستم ایمنی دارند بتوان یک پل ارتباطی بین اثر ضد آلرژیک و انواع فعالیت‌های به اثبات رسیده در عصاره کلپوره پیدا کرد. به عنوان مثال ما می‌دانیم اثر ضد التهابی عمدتاً با کاهش در فعالیت سیستم ایمنی همراه است در نتیجه با توجه به اثر ضد التهابی تیمول و کاروکرول [۷، ۸] می‌توان لاقلاً بخشی از اثر ضد آلرژیک کلپوره را توجیه کرد. نکته دیگر این است که با توجه به فعالیت آنتی اکسیدانی [۱۳]. شاید عصاره کلپوره توانسته است دینامیک و استاتیک اتصال ایمونوگلوبولین را به گیرنده‌هایش تغییر دهد چون می‌دانیم تقریباً همه اکسیدانها روی گیرنده‌های غشایی اثرات بارزی اعمال می‌کند. البته این نکته هم قابل ذکر است که شاید یک عمل توأم صورت گرفته یعنی هم کاهش سطح ایمونوگلوبولین و هم کاهش حساسیت یا تغییر در حساسیت این مواد با گیرنده‌هایشان در سطح پلاسموسیت‌ها اتفاق افتاده است ولی از آن جا که IgE نیز همزمان با درصد ائوزینوفیل در اثر مصرف کلپوره کاهش یافته است بنابراین احتمالاً ماده مؤثره موجود در کلپوره باعث مهار عملکرد پلاسموسیت و مهار سنتز IgE در آن‌ها شده و یا اینکه آنتی‌ژن‌های سطحی پلاسموسیت را بلوکه کرده و از تحریک آنها جلوگیری کند. اما با توجه به ثبات اثر دارو در طی دو هفته و عدم افزایش IgE پس از قطع دارو احتمالاً ممکن است ماده مؤثره موجود در کلپوره به طور مستقیم نیز در مهار آلرژن‌ها دخالت کرده باشد. در این مطالعه IgE توتال سنجدیده شده است و مطالعات تکمیلی خصوصاً استفاده از آنتی‌بادی اختصاصی بر علیه اوبومین از کلاس E می‌تواند اطلاعات مفید مکانیسمی دیگری را ارائه دهد.

آزادمهر و همکاران نشان دادند که عصاره گیاه تشنه داری (*Scrophularia striata*) دارای خاصیت ضد آلرژیک و ضد آسم بوده و توانایی کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی و ایمونوگلوبولین اختصاصی اوبومین را در موش‌های کوچک

(شکل ۱). اثر عصاره کلپوره حتی ۸ روز پس از قطع مصرف آن نیز مشاهده شد (شکل ۲).

اوبومین سبب افزایش قابل ملاحظه IgE در موش‌های صحرایی می‌شود. تیمار هشت روزه موش‌های آلرژیک با دوزهای مختلف عصاره سبب کاهش معنی دار در میزان IgE شد (شکل ۳). سنجش میزان IgE شانزده روز پس از شروع درمان با عصاره با به عبارتی ۸ روز پس از قطع مصرف عصاره نشان از بالا بودن میزان IgE سرم در گروه دریافت کننده اوبومین داشت در حالی که چنین اثری در گروه‌های دریافت کننده اوبومین و عصاره دیده نشد (شکل ۴). از طرفی رفتارهای آلرژیک همچون سرفه، آبریزش و تنفس صدادار در گروه‌های درمانی کمتر مشاهده شد.

علاوه بر این‌ها مصرف پردنیزولون به عنوان داروی استاندارد نیز سبب کاهش علائم فوق الذکر می‌شود. نتایج حاکی از اثر قابل مقایسه عصاره کلپوره با این دارو در کاهش علائم آلرژیک القاء شده توسط اوبومین می‌باشد.

بعد اتمام آزمایشات نمونه‌ای کبدی حیوانات جهت بررسی علائم سیتوتوکسیک عصاره مورد بررسی قرار گرفت و گزارش پاتولوژی حاکی از عدم تأثیر مصرف عصاره بر بافت کبدی بود.

بحث

باتوجه به نتایج بدست آمده مشخص می‌گردد که کلپوره در روش خوراکی توانسته است به طور معنی داری علائم آلرژیک را کاهش دهد احتمالاً یک یا چندین ترکیب موجود در کلپوره فعال بوده و توانسته‌اند باعث کنترل تغییرات ناشی از آلرژیک در بدن (میزان IgE خون و درصد ائوزینوفیل‌های خون) شوند از جمله این مواد موجود در کلپوره می‌توان به کارواکرول، تیمول، کاریوفیلین، کاروتول، سدروول و ... اشاره کرد.

هر چند با توجه به تحقیقاتی که تاکنون انجام شده در مورد مکانیسم اثر ضد آلرژیک کلپوره نمی‌توان ماده مؤثره‌ای را معرفی کرد و در این راستا نیاز به خالص‌سازی عصاره این گیاه و بررسی اثر تک‌تک مواد تشکیل‌دهنده آن می‌باشد اما در هر صورت از آنجا که از نظر ترکیبات بیوشیمیایی، کلپوره

فارماکولوژیک دیگری برای این گیاه است. هر چند که تعیین مکانیسم‌های دقیق اثر عصاره و مواد مؤثره آن نیاز به تحقیقات تکمیلی دارد.

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت پژوهشکده تعلیم و تربیت استان کرمان و همکاری صمیمانه مسئولین و اساتید این مرکز پژوهشی و دانشگاه شهید باهنر کرمان انجام گرفته است بدین وسیله از تمامی سرورانی که همفکری و همکاری داشتند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

آزمایشگاهی دارد [۲].
با بررسی انجام شده از کبد موش‌های تحت درمان مشخص گردید که عصاره در دوزهای مصرفی اثرات توکسیک قابل ملاحظه‌ای نداشت. اثرات توکسیک در دوزهای بالای این عصاره ناشی از التهاب ایجاد شده به دلیل مواد توکسیک ناشی از متابولیت ماده فورانوکلرودان دی‌ترپنوئید موجود در کلپوره است از جمله این متابولیت‌ها سیتوکروم p45.3A می‌باشد که این ماده احتمالاً یکی از عوامل هپاتوتوکسیک است [۹، ۱۲].

نتایج این مطالعه حاکی از اثر ضد آرژیک عصاره کلپوره در مدل القاء آرژئی با اوالبومین دارد که نشان دهنده اثر

References

- Cardoso JC, Albuquerque-Junior RL, Thomazzi SM. Anti-inflammatory and cicatrizing activities of thymol, a monoterpene of the essential oil from *Lippia gracilis*, in rodents. *J Ethnopharmacol* 143 (2012) 656-663.
- [1] Adelman DC, Casale TB, Corren J, *Manual of Allergy and Immunology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [2] Azadmehr A, Hajiaghaee R, Zohal MA, Maliji G, Protective effects of *Scrophularia striata* in Ovalbumin-induced mice asthma model. *Daru* 21 (2013) 56.
- [3] Bahramikia S, Yazdanparast R, Phytochemistry and medicinal properties of *Teucrium polium* L. (Lamiaceae). *Phytother Res* 26 (2012) 1581-93.
- [4] Esmaili MA, Zohari F, Sadeghi H, Antioxidant and protective effects of major flavonoids from *Teucrium polium* on beta-cell destruction in a model of streptozotocin-induced diabetes. *Planta Med* 75 (2009) 1418-1420.
- [5] Haczk A, Chung KF, Sun J, Barnes PJ, Kay AB, Moqbel R, Airway hyperresponsiveness, elevation of serum-specific IgE and activation of T cells following allergen exposure in sensitized Brown-Norway rats. *Immunology* 85 (1995) 598-603.
- [6] Johansson SG, Bennich HH, Berg T, The clinical significance of IgE. *Prog Clin Immunol* 1 (1972) 157-181.
- [7] Lima Mda S, Quintans-Júnior LJ, de Santana WA, Martins Kaneto C, Pereira Soares MB, Villarreal CF, Anti-inflammatory effects of carvacrol: Evidence for a key role of interleukin-10. *Eur J Pharmacol* 699 (2013) 112-117.
- [8] Riella KR, Marinho RR, Santos JS, Pereira-Filho RN, Cardoso JC, Albuquerque-Junior RL, Thomazzi SM. Anti-inflammatory and cicatrizing activities of thymol, a monoterpene of the essential oil from *Lippia gracilis*, in rodents. *J Ethnopharmacol* 143 (2012) 656-663.
- [9] Sezer RG, Bozaykut A, Pediatric hepatotoxicity associated with polygermander (*teucrium polium*). *Clin Toxicol* (Phila) 50 (2012) 153.
- [10] Shahraki MR, Arab MR, Mirimokaddam E, Palan MJ, The effect of *Teucrium polium* (Calpoureh) on liver function, serum lipids and glucose in diabetic male rats. *Iran Biomed J* 11 (2007) 65-68.
- [11] Solati M, Farshidfar G, Vakil M, Saberi P, Kamalinejad M, Soltani N, Effect of administration of *Teucrium polium* on blood glucose and lipid levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Physiol Pharmacol* 16 (2013) 423-434.
- [12] Starakis I, Siagris D, Leonidou L, Mazokopakis E, Tsamandas A, Karatza C, Hepatitis caused by the herbal remedy *Teucrium polium* L. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18 (2006) 681-683.
- [13] Tepe B, Degerli S, Arslan S, Malatyali E, Sarikurkc C, Determination of chemical profile, antioxidant, DNA damage protection and antiamebic activities of *Teucrium polium* and *Stachys iberica*. *Fitoterapia* 82 (2011) 237-246.
- [14] Yanai K, Rogala B, Chugh K, Paraskakis E, Pampura AN, Boev R, Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines. *Curr Med Res Opin* 28 (2012) 623-642.