



Teratogenic Effects of Hydroalcoholic Extract of *Capparis spinosa* Leaf on Balb/c Mice

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Davari S.A.* PhD,
Miri A.H.¹ PhD,
Shahraki E.² BSc

How to cite this article

Davari S.A, Miri A.H, Shahraki E. Teratogenic Effects of Hydroalcoholic Extract of *Capparis spinosa* Leaf on Balb/c Mice. Quarterly of the Horizon of Medical Sciences. 2016;22(2):95-101.

ABSTRACT

Aims As a medical herb, *Capparis spinosa* is used in the traditional medicine. Nevertheless, its side-effects are not yet studied, especially during the pregnancy. The aim of this study was to investigate the teratogenic effects of hydro-alcoholic extract of the leaves of *Capparis spinosa* on the embryo of Balb/c mice.

Materials & Methods In the experimental method, 32 pregnant Balb/c mice were randomly divided into four groups including control and experimental groups. The experimental groups were the groups received 200, 400, and 800mg/kg hydro-alcoholic extract doses of the leaves of *Capparis spinosa*. Experimental and control groups received the extract doses and urban water as 14-day gavage, respectively. The 18-day embryos, removed out of the uterus by Cesarean, were investigated in the physical deformations. Alizarin staining method was used to assess the embryonic skeletal system. Data was analyzed using one-way ANOVA and Newman-Keuls method.

Findings There was a significant reduction in the mean weight of the pregnant mice at the 18th day of pregnancy in 800mg/kg extract group compared to control group ($p < 0.05$). In addition, there were significant reductions in the mean height and weight of the embryos of the mice in 800mg/kg extract group than control group ($p < 0.05$). There was no embryonic physical and skeletal deformation in the experimental groups.

Conclusion 800mg/kg hydro-alcoholic extract of the leaves of *Capparis spinosa* affect height and weight of the embryos of Balb/c mice and might have teratogenic effects on embryo.

Keywords Capparis; Teratogenesis; Mice, Inbred Balb/c

CITATION LINKS

[1] Medicinal Plants [2] A review on chemical and medicobiological applications of capparidaceae family [3] Anti-diabetic potential of alkaloid rich fraction from *Capparis decidua* on diabetic mice [4] Hypolipidemic efficacy of *Capparis decidua* fruit and shoot extracts in cholesterol fed rabbits [5] Antidiabetic activity of the ethanol extract of *Capparis sepiaria* L leaves [6] Study of structure of generative meristem and ontogeny of flower in *Capparis spinosa* L [7] Effects of hydroalcoholic extract of *Capparis spinosa* on histomorphological changes of pancreas in diabetic rats model [8] Some medicinal plants used by people of Sangli district, Maharashtra [9] Antimicrobial screening of some Capparidaceous medicinal plants of north-west rajasthan [10] Evaluation of hepatotoxicity and renal toxicity of methanolic extract of *Capparis spinosa* in rats [11] In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of a lyophilized extract of *Capparis spinosa* L buds [12] Antihepatotoxic activity of p-methoxy benzoic acid from *Capparis spinosa* [13] Hypolipidemic activity of aqueous extract of *Capparis spinosa* L [14] Protective effect of *Capparis spinosa* on chondrocytes [15] Antiallergic and antihistaminic effect of two extracts of *Capparis spinosa* l. flowering buds [16] Adverse effect of herbal drugs [17] Consumption of herbal drugs in Shahrekord pregnant women [18] EkspKlinFarmakol [19] Potent anti-obese principle from *Rosa canina* [20] Iran Generic Drugs with Nursing Care [21] Daily quercetin concentrations in healthy humans [22] Citrus auraptene acts as an agonist for PPARs and enhances adiponectin production and MCP-1 reduction in 3T3-L1 adipocytes [23] Induction of apoptosis by apigenin and related flavonoids through cytochrome c release and activation of caspase-9 and caspase-3 in leukaemia HL-60 cells [24] Antioxidative and prooxidative effects of quercetin on A549 cells [25] Hepatoprotective activity of *Capparis spinosa* root bark against CCl₄ induced hepatic damage in mice [26] Low concentrations of flavonoids are protective in rat H4IIE cells whereas high concentrations cause DNA damage and apoptosis [27] On the mechanisms of genotoxicity and metabolism of quercetin [28] Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Melissa officinalis* L [29] Effects of bioflavonoids on hepatic P450 activities

*Pathobiology Department, Veterinary Medicine Faculty, University of Zabol, Zabol, Iran

¹Pharmacognosy Department, Pharmacy Faculty, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

²Medicinal Plants Research Center, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

Correspondence

Address: Veterinary Medicine Faculty, University of Zabol, Kilometer 2nd of Bonjar-Pardis Road, Zabol, Iran. Postal Code: 98613-35856

Phone: +985434822253

Fax: +985432240735

davari.aida1@gmail.com

Article History

Received: October 5, 2015

Accepted: January 11, 2016

ePublished: March 5, 2016

اثرات ترانوتونیک عصاره هیدروالکلی برگ کهورگ بر موش‌های Balb/c

سیده آیدا داوری* PhD

گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

عبدالحسین میری PhD

گروه فارماکوتوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

الهه شهرکی BSc

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

چکیده

اهداف: گیاه کهورگ با نام علمی *کاپاریس اسپینوزا*، یکی از گیاهان دارویی است که در طب سنتی از آن استفاده می‌شود. اما تاکنون عوارض جانبی مصرف آن به‌ویژه در دوران بارداری مورد بررسی قرار نگرفته است. هدف از این تحقیق، بررسی اثرات ترانوتونیک عصاره هیدروالکلی برگ گیاه کهورگ در جنین موش سوری بود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۳۲ سر موش سوری بارداری نژاد Balb/C به‌صورت تصادفی به چهار گروه (کنترل و گروه‌های تجربی دریافت‌کننده عصاره هیدروالکلی برگ گیاه کهورگ با دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. گروه‌های تجربی و کنترل به‌مدت ۱۴ روز به ترتیب عصاره‌ها و آب شهری را به‌صورت گاواژ دریافت نمودند. جنین‌ها در روز ۱۸ بارداری توسط سزارین از رحم خارج شده و از نظر بدشکلی‌های ظاهری مورد بررسی قرار گرفتند. به‌منظور ارزیابی سیستم اسکلتی جنینی، از روش رنگ‌آمیزی آلیزارین‌رد استفاده شد. اطلاعات توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه و روش نیومن-کلیز تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین وزن موش‌های بارداری در روز هجدهم بارداری، در گروه ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($p < 0.05$). همچنین میانگین قد و وزن جنین موش‌های گروه ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره نیز نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0.05$). در ارزیابی ظاهری و سیستم اسکلتی جنین‌ها، هیچ گونه ناهنجاری در گروه‌های تجربی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی برگ گیاه کهورگ بر قد و وزن جنین موش‌های Balb/c تاثیرگذار است و می‌تواند دارای اثرات ترانوتونیک بر جنین باشد.

کلیدواژه‌ها: گیاه کهورگ، ترانوتونیسیت، موش سوری

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۷/۱۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۱/۲۱

*نویسنده مسئول: davari.aida1@gmail.com

مقدمه

کهورگ (*Capparis spinosa*)، از جنس کاپاریس و متعلق به تیره کور (کاپاریداسه) است [1]. گونه‌های مختلف گیاهان جنس

کاپاریس مصارف درمانی متعددی دارند، به‌عنوان مثال کاپاریس *سدیوا* برای درمان سرفه، آسم، التهاب و تب به‌کار می‌رود. همچنین آلکالوئیدهای استخراج‌شده از این گیاه دارای اثرات ضددیابت هستند. میوه و ریشه این گیاه نیز دارای اثرات هیپولیپیدمیک است [2-4]. طی تحقیقات انجام‌شده، اثرات ضد میکروبی کاپاریس *تومتوزا* بر باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس و استرپتوکوکوس پیونز به اثبات رسیده است [2]. عصاره الکلی برگ‌های گیاه کاپاریس *سیاریا L* نیز در کنترل دیابت موثر هستند [5].

محل رویش کاپاریس *اسپینوزا* نواحی مختلف ایران از جمله دامنه‌های البرز، شمال شرقی هرزویل، بلوچستان و شیراز است. کاپاریس *اسپینوزا* گیاهی بوته‌ای و زیبا، خوابیده و دارای شاخه‌های متعدد، پوشیده از کرک و به‌طول ۱/۵-۱ متر است. برگ‌های آن ساده، عاری از دندان، به‌رنگ سبز روشن و دارای دو زاویه خارمانند در محل اتصال دمبرگ به ساقه است. برگ‌ها از نظر اندازه متنوع و دمبرگ‌دار، دایره‌ای، بیضی، تخم‌مرغی یا گاهی سرنیزه‌ای با قاعده‌ای گوه‌ای یا گرد، نوکی کند یا تیز، بدون کرک یا پوشیده از کرک هستند. گل‌ها نیز منفرد و محوری، اغلب شب‌بو و معطر، نر ماده یا گاهی فقط نر هستند [6]. قسمت مورد استفاده آن، جوانه‌ها یا تکمه‌های مولد گل است و میوه، ریشه و پوست آن بیشتر به مصارف درمانی می‌رسند [7].

در طب سنتی از این گیاه به‌عنوان داروی درمان نفرس، روماتیسم، کم‌خونی و امراض کبدی استفاده شده است [6]. همچنین از اثرات آرام‌بخشی، دیورتیک و ضدانگلی آن (در درمان انگل‌های روده‌ای) استفاده می‌شود [8]. ترکیبات شیمیایی ریشه و جوانه‌های مولد گل آن، دارای پکتین، ساپونین، نوعی اسانس (به‌مقدار جزئی)، یک ماده رزینی، یک رامنوگلیکوزید و ماده‌ای به‌نام کاپاری روتین است [6]. طی تحقیقات انجام‌شده اثرات آنتی‌میکروبیال این گیاه در برابر پاتوژن‌های میکروبی همچون استافیلوکوکوس اورئوس، اشرشیاکولی و پاتوژن قارچی کاندیدا آلبیکنز به اثبات رسیده است [2, 9]. همچنین عصاره الکلی برگ‌های گیاه مذکور در کنترل دیابت موثر هستند [4]. در پژوهش‌های صورت‌گرفته، تاکنون اثرات ضدردی [10]، آنتی‌اکسیدانی، فتوپروتکتیو [11] و آنتی‌هپاتوتوکسیک [12] این گیاه گزارش شده است. پژوهش‌های انجام‌شده روی حیوانات آزمایشگاهی حاکی از آن است که عصاره آبی این گیاه دارای فعالیت پایین‌آورنده چربی خون و اثرات برونکوریلکسانت است. عصاره هیدروالکلی آن نیز اثرات کاهش‌دهندگی قند خون و چربی دارد [13]. به‌دلیل اثرات محافظتی کندروسیت‌ها، می‌تواند در درمان آسیب غضروف نیز استفاده شود [14]. همچنین این گیاه فعالیت ضدسمیت کبدی و التهاب مفاصل نیز دارد [10, 14]. عصاره لیوفیلیزه آن اثرات ضدویروسی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی را نشان می‌دهد [11]. مهار آزادسازی مدیاتور از ماست سل‌ها و تولید

با توجه به مطالعات انجام‌شده، برای سه گروه دریافت‌کننده عصاره (گروه‌های تجربی) دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی برگ گیاه کهورگ، به‌منظور تعیین و بررسی اثرات تراتوژن این گیاه انتخاب شد [10]. برای گروه کنترل نیز از آب شهری استفاده شد. گروه‌های تجربی و کنترل به مدت ۱۴ روز به ترتیب عصاره‌ها و آب شهری را به‌صورت گاوژ دریافت نمودند. موش‌های بارداری طی دوره گاوژ از نظر وضعیت ظاهری، رفتار، اشتها، خمودگی، ژولیدگی و ریزش مو به‌صورت روزانه بررسی می‌شدند و اطلاعات حاصله ثبت می‌شد.

در روز ۱۸ بارداری ابتدا موش‌های بارداری توزین شدند. سپس توسط کلروفرم بی‌هوش شده و عمل سزارین روی آنها انجام شد و تعداد جنین‌های مرده و زنده، قد، وزن و ناهنجاری‌های ظاهری آنها بررسی شد. جنین‌ها توسط نرمال‌سالین شست‌وشو داده شده و توسط میکروسکوپ استریو مورد بررسی ظاهری قرار گرفتند. برای ارزیابی سیستم اسکلتی آنها لایه‌های پوست و گوشت مناطق مختلف بدن برداشته و احشا نظیر قلب، کبد، معده و روده و مثانه خارج شدند. برای رنگ‌آمیزی استخوان‌ها از رنگ اختصاصی آلیزارین‌رد استفاده شد و جنین‌ها به مدت یک هفته در این رنگ نگهداری شدند. پس از یک هفته، رنگ با مخلوط ۱ به ۱ گلیسرین- اتانول تعویض شد. پس از ۴۸ ساعت محلول پتاسیم ۱٪ جایگزین آن شد. از انکوباتور و بن‌ماری برای تسریع مراحل مختلف رنگ‌آمیزی کمک گرفته شد. سپس سیستم اسکلتی جنین‌ها توسط میکروسکوپ نوری مورد ارزیابی قرار گرفت.

با استفاده از نرم‌افزار آماری Graph pad Prism 5، اعداد خام مربوط به هر گروه آزمایشی به‌صورت ستونی وارد شد. گروه موش‌هایی که باید با هم مقایسه شوند، مستقل از یکدیگر بوده و توزیع متغیر مورد نظر در این گروه‌ها از توزیع نرمال تبعیت می‌کرد. لذا، آزمون آماری مناسب برای مقایسه گروه‌ها، آنالیز واریانس یک‌طرفه بود. پس از انجام این آزمون، از روش نیومن-کلز برای مقایسه بین گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

موش‌های بارداری دریافت‌کننده عصاره، طی دوره گاوژ مقداری گوشه‌گیر شدند و فعالیت کمتری نسبت به گروه کنترل از خود نشان دادند.

بررسی میانگین وزن موش‌های بارداری در روز هجدهم بارداری، نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار وزن در گروه دریافت‌کننده عصاره گیاه کهورگ با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل بود ($p < 0.05$)، اما این اختلاف در موش‌های دریافت‌کننده عصاره با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده نشد. در مقایسه اختلاف وزن موش‌های بارداری در روز صفر و هجدهم بارداری نیز اختلاف معنی‌دار در گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم

آرآشیدونیک‌اسید نیز ایجاد اثرات آنتی‌آلرژیک و آنتی‌هیستامینی این گیاه را توجیه می‌کند [15].

واژه تراتوژن به هر گونه عامل محیطی آسیب‌رسان به جنین در دوران پیش از تولد اشاره دارد. این واژه از کلمه یونانی "تراس" (*teras*) به معنی بدشکلی یا هیولایی گرفته شده است. گیاهان دارویی ممکن است با داشتن اثرات جانبی ناخواسته سبب ایجاد آسیب‌های بافتی غیرقابل جبرانی شوند. با توجه به کاربرد کهورگ در طب سنتی و اثرات درمانی مختلف مشاهده‌شده در بررسی‌های فارماکولوژیک، نیاز به بررسی عوارض جانبی به‌ویژه در دوران بارداری بیش از پیش حس می‌شود.

نظر به اینکه اثرات کهورگ در این دوران تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است، هدف از این تحقیق، بررسی اثرات تراتوژنیک عصاره هیدروالکلی برگ گیاه کهورگ در جنین موش Balb/c بود.

مواد و روش‌ها

این پژوهش تجربی در فروردین سال ۱۳۹۳ انجام شد. ابتدا گیاه کهورگ از سایت گیاهان دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه زابل جمع‌آوری شد. نمونه گیاه توسط هرباریوم دانشگاه فردوسی مشهد (FUMH) با شماره هرباریوم ۲۳۶۷۸ شناسایی شد. برگ گیاه در شرایط سایه و هوای کافی، خشک و سپس خرد شد. نمونه خشک‌شده تا زمان شروع عصاره‌گیری در محل خشک و خنک و به دور از نور آفتاب نگهداری شد. برای انجام پژوهش، عصاره هیدروالکلی برگ گیاه کهورگ مورد استفاده قرار گرفت و برای تهیه آن، برگ‌های خشک‌شده در اتانول ۸۰٪ به مدت ۲۴ ساعت پرکوله شده، سپس عصاره صاف و تغلیظ شد.

موش‌های سفید نژاد Balb/c از هر دو جنس نر و ماده از دانشکده داروسازی زابل تهیه شدند. وزن این موش‌ها ۳۵-۳۰ گرم بود. تغذیه این حیوانات براساس غذای فشرده مخصوص موش‌ها انجام می‌شد و آب مصرفی آنها از آب‌لوله‌کشی شهری بود. شرایط نگهداری آنها نیز ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، در دمای $23 \pm 2^\circ\text{C}$ و رطوبت مناسب بود. از هر حیوان فقط یک‌بار استفاده شد و در حین آزمایش، هندلینگ و گاوژ، اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی با توجه به منشور اخلاقی هلسینکی رعایت شد و سعی شد که کمترین استرس و درد به حیوانات وارد شود.

برای انجام جفت‌گیری تعداد ۲ سر موش Balb/c ماده به‌همراه یک سر موش Balb/c نر به مدت ۲ شب در داخل قفس مخصوص از جنس پی‌وی‌سی قرار داده شدند. صبح روز آخر تمام موش‌ها از نظر پلاک واژینال بررسی شده، ۳۲ موش بارداری به‌صورت تصادفی انتخاب شدند و در ۴ گروه (یک گروه کنترل و ۳ گروه تجربی) در قفس جداگانه قرار گرفتند و آن روز، زمان صفر بارداری (GDO) در نظر گرفته شد. موش‌های بارداری در روز صفر بارداری توزین شدند.

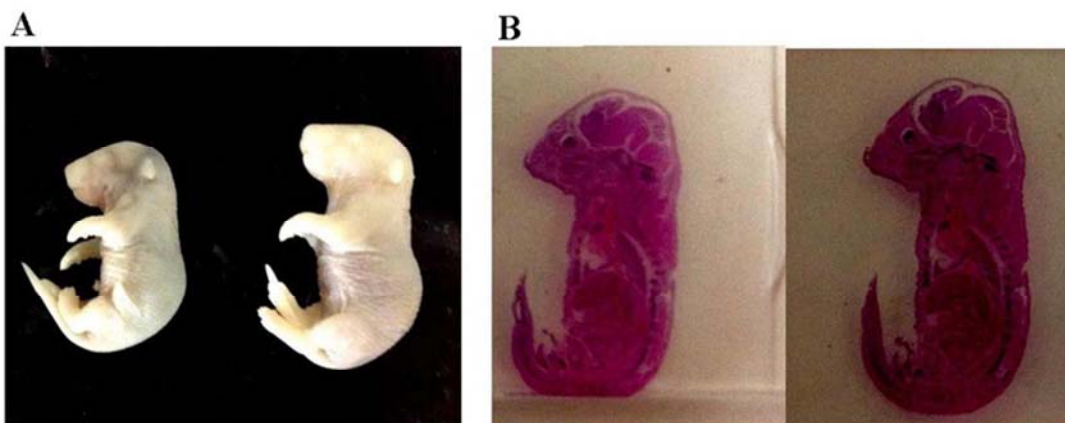
پس از سزارین موش‌ها در روز ۱۸ بارداری، در بررسی ظاهری جنین‌ها مشاهده شد که تمام جنین‌های هر سه گروه دریافت‌کننده عصاره (دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مانند جنین‌های گروه کنترل، فاقد هر گونه ناهنجاری ظاهری از جمله پیچش نامناسب دست و پا، عدم وجود انگشتان دست و پا یا کاهش یا افزایش آنها، عدم وجود دم یا پیچش نامناسب ستون فقرات بودند. در رنگ‌آمیزی اختصاصی انجام‌شده به‌روش آلیزین‌رِد نیز در هیچ یک از نمونه‌ها ناهنجاری در سیستم اسکلتی مشاهده نشد (شکل ۱).

بر کیلوگرم مشاهده شد ($p < 0.05$)، که این اختلاف در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم معنی‌دار نبود (جدول ۱). همچنین بررسی میانگین قد و وزن جنین موش‌های دریافت‌کننده عصاره با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($p < 0.05$)، اما این پارامترها در جنین موش‌های دریافت‌کننده عصاره با دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل دارای اختلاف معنی‌داری نبود (جدول ۱).

جدول ۱) بررسی متغیرهای مختلف در موش‌های باردار دریافت‌کننده عصاره هیدروآلیکی کهورگ در مقایسه با گروه کنترل (تعداد در هر گروه = ۸سر)

متغیرها	گروه کنترل	گروه ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره	گروه ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره	گروه ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره
میانگین وزن موش‌ها (گرم)				
در روز صفر بارداری	۳۱/۲۵±۰/۹۶	۳۱/۰۰±۱/۱۵	۳۰/۷۵±۰/۹۶	۳۱/۱۴±۰/۹۰
در روز هجدهم بارداری	۵۹/۵۰±۱/۲۹	۵۹/۰۰±۱/۲۶	۵۸/۷۵±۱/۲۶	*۵۶/۵۰±۱/۰۵
اختلاف وزن در روز صفر و هجدهم	۲۸/۲۵±۰/۵۰	۲۸/۰۰±۰/۸۲	۲۸/۰۰±۰/۸۲	*۲۵/۵۰±۱/۰۵
مشخصات جنین				
تعداد جنین	۴۷	۴۸	۵۰	۶۸
تعداد جنین مرده	۰	۰	۰	۰
تعداد جنین جذب‌شده	۰	۰	۰	۰
وزن جنین (گرم)	۱/۱۹±۰/۰۷	۱/۲۰±۰/۰۵	۱/۱۹±۰/۰۷	*۱/۱۵±۰/۱۴
قد جنین (میلی‌متر)	۲۲/۸۵±۰/۷۶	۲۲/۵۶±۰/۷۷	۲۲/۴۴±۰/۷۵	*۲۲/۳۰±۱/۲۵

($p < 0.05^*$ در مقایسه با گروه کنترل)



شکل ۱) **A:** مقایسه ظاهری جنین گروه کنترل (راست) با جنین گروه دریافت‌کننده عصاره برگ گیاه کهورگ با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (چپ). هیچ گونه ناهنجاری در سیستم اسکلتی مشاهده نشد. **B:** رنگ‌آمیزی آلیزین‌رِد. مقایسه سیستم اسکلتی جنین گروه کنترل (راست) با جنین گروه دریافت‌کننده عصاره برگ گیاه کهورگ با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (چپ). وضعیت دم عادی است و همچنین ظاهر ستون فقرات و انحناهای آن تفاوتی با جنین گروه کنترل ندارد.

به‌خصوص در دوران بارداری دارند. اغلب زنان باردار با این تصور که درمان‌های طبیعی اختلال‌آفرین نیستند و عوارضی برای مادر و جنین در بر ندارند، اقدام به خوددرمانی با ترکیبات گیاهی می‌کنند. گیاهان دارویی ممکن است با داشتن اثرات جانبی ناخواسته سبب ایجاد آسیب‌های بافتی غیرقابل جبرانی شوند^[16]. بنابراین هنگام

بحث
مصرف گیاهان دارویی از دیرباز در ایران و سایر کشورها بین مردم رایج بوده و در سال‌های اخیر استفاده از این گیاهان به‌علت عوارض جانبی کمتر به‌شدت افزایش یافته است. مطالعات مختلف نشان داده است که بانوان تمایل زیادی به استفاده از داروهای گیاهی

تسهیل مسیرهای فسفریلاسیون ERK (کیناز خارج سلولی تنظیم‌شده با سیگنال) و NK (سلول‌های کشنده طبیعی) که نقش اساسی در فرآیند آپوپتوز بازی می‌کنند، سبب آپوپتوز سلول‌های چربی می‌شود^[22].

فلاونوئید کوئرستین باعث کاهش قند خون، کلسترول و LDL می‌شود و جذب گلوکز را در روده مهار می‌کند. این عمل به طور اختصاصی از طریق ناقل گلوکز ۲ (GLUT2) صورت می‌گیرد^[18]. بنابراین کاهش جذب گلوکز از دستگاه گوارش، می‌تواند یکی دیگر از دلایل احتمالی جلوگیری از افزایش وزن موش‌های دریافت‌کننده عصاره گیاه کهورگ باشد. وانگ و همکاران نشان دادند که وجود هپاتوسیت‌های ائوزینوفیلیک ممکن است مربوط به اثرات کوئرستین در ایجاد آپوپتوز باشد. در واقع، کوئرستین از طریق آزادسازی سائتوکروم C و فعال‌سازی کاسپاز ۳ و ۹ باعث القای آپوپتوز می‌شود^[23]. مطالعات روی مدل‌های سلولی نشان داده که چندین پلی‌فنول آنتی‌اکسیدانتهی همچون کوئرستین، کاتشین و گالیک‌اسید فعالیت پراکسیدانتهی دارند^[23]. همچنین تحقیقات سلولی روی اسکرینینگ و همکاران نشان داد که کوئرستین در دوزهای بالا در سلول‌های کشت‌شده و میتوکندری‌های جداشده، رادیکال‌های سوپراکسید تولید می‌کند^[24]. در مطالعات دیگر فعالیت آنتی‌اکسیدانی کوئرستین در دوزهای پایین مشاهده شده است، در حالی که غلظت‌های بالای ۵۰ میکرومول باعث کاهش توانایی زنده ماندن سلول، کاهش مقدار تیول، کاهش ظرفیت کل آنتی‌اکسیدان، فعالیت سوپراکسیددسموتاز، کاتالاز و گلووتاتیون-اس-ترانسفراز می‌شود^[24]. عاقل و همکاران نشان دادند که دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره ریشه گیاه کهورگ در موش مبتلا به مسمومیت با تتراکلریدکربن، به علت فعالیت آنتی‌اکسیدانی این گیاه، نقش محافظتی دارد^[25]. مطالعات *in vivo* و همکاران نیز نشان داد فلاونوئیدها (کوئرستین و فیستین) در غلظت‌های پایین از سلول‌های رده H4IIE علیه مسمومیت سلولی، شکسته شدن DNA و آپوپتوز القا شده توسط پراکسیدهیدروژن محافظت می‌کنند^[26]. همچنین غلظت‌های بالای فلاونوئیدها باعث مسمومیت سلولی، آسیب به DNA و مرگ برنامه‌ریزی شده می‌شود و ثابت شده است که فلاونوئیدها در غلظت‌های بالا، تولید گونه‌های فعال اکسیژن به وسیله اتوکسیداسیون را افزایش می‌دهند^[27] که این موارد نشان می‌دهند مصرف دوزهای بالای عصاره هیدروالکلی این گیاه در زمان کوتاه احتمالاً باعث اثرات سمیتی بر سلول‌های بدن از جمله کبد، کلیه و ریه می‌شود. به نظر می‌رسد کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان با منشأ داخلی در بافت‌های کبدی و کلیوی احتمالاً مسئول آسیب‌های بافتی باشد^[28]. از طرفی، گونه‌های فعال اکسیژن، پراکسیدهیدروژن، آنیون سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل واسطه‌های مهم آسیب سلولی‌اند که می‌توانند با ماکرومولکول‌هایی همچون چربی‌ها،

مصرف داروهای گیاهی در طول بارداری باید اثرات سقط‌زایی و ترانوژنی آنها را در نظر گرفت^[17].

گیاه کهورگ از گیاهانی است که در طب سنتی ایران به عنوان مسکن درد، همچنین در درمان روماتیسم و نقرس قدمت طولانی دارد و در مطالعات انجام‌شده نیز اثرات ضددردی این گیاه به اثبات رسیده است^[10]. با توجه به مصرف گسترده فرآورده‌های گیاهی در بین عموم و عوارض ترانوژنیک احتمالی ناشی از مصرف این فرآورده‌ها، برای اظهار نظر پیرامون اثرات ترانوژنیک این گیاه سعی شده است تا با استفاده از حیوانات آزمایشگاهی همچون موش Balb/c که از لحاظ متابولیسم بدن شبیه به انسان است قضاوت علمی شود.

در پژوهش حاضر موش‌های باردار دریافت‌کننده عصاره برگ گیاه کهورگ با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم طی دوره گاوژ مقداری گوشه‌گیر شدند و فعالیت کمتری نسبت به گروه کنترل از خود نشان دادند که احتمالاً به دلیل کاهش جذب گلوکز در این گروه بود^[18]. در مطالعه انجام‌گرفته روی این گیاه ملاحظه شد که هیچ گونه عارضه‌ای در اندام‌های ظاهری جنین از جمله پیچش نامناسب اندام‌ها، کم یا زیادبودن تعداد انگشتان دست و پا، غیرعادی بودن وضعیت دم یا اندام‌های حرکتی و غیرعادی بودن ظاهر ستون فقرات وجود نداشت. میانگین قد و وزن جنین و مادرهای گروه کنترل با گروه‌های دریافت‌کننده ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از عصاره برگ گیاه کهورگ تفاوت معنی‌داری از نظر آماری نداشت، اما در میانگین قد و وزن جنین و مادرهای دریافت‌کننده عصاره گیاه کهورگ با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، تفاوت معنی‌داری از نظر آماری با گروه کنترل مشاهده شد.

مطالعات قبلی صورت‌گرفته روی گیاه کهورگ نشان‌دهنده وجود ترکیبات فلاونوئیدی و ساپونین‌ها در این گیاه است. کوئرستین و کامفرول دو نوع فلاونوئیدی هستند که به مقدار بیشتری در این گیاه وجود دارند^[14]. فلاونوئیدها ترکیبات پلی‌فنولیک هستند که به فرم گلیکوزیده در میوه‌ها و سبزیجات یافت می‌شوند. تحقیقات گسترده‌ای نشان می‌دهد که ترکیبات پلی‌فنولیک از جمله کوئرستین و کامفرول دارای اثرات ضدچاقی هستند^[19]. فرآیند آدیپوژنز توسط فاکتورهای مختلفی از جمله SREBP (پروتئین متصل‌شونده به قسمت تنظیمی استرول)، C/EBPs (پروتئین‌های متصل‌شونده به CCAAT/enhancer) و PPAP- γ (ژن گیرنده فعال تکثیر پراکسیزوم) کنترل و تنظیم می‌شود^[20]. کوئرستین با فرمول شیمیایی C15H10O7 یک پلی‌فنول دارای چند حلقه بنزنی هیدروکسیله است. ارگت و همکاران ثابت کردند که کوئرستین بدون هیچ مشکلی می‌تواند در بدن جذب شود^[21]. این ترکیب با کاهش بیان فاکتورهای C/EBPs و PPAP- γ در آدیپوژنز، سرعت این فرآیند را کاهش می‌دهد. علاوه بر این با

- Capparis decidua on diabetic mice. J Ethnopharmacol. 2010;127(2):457-62.
- 4- Purohit A, Vyas KB. Hypolipidemic efficacy of Capparis decidua fruit and shoot extracts in cholesterol fed rabbits. Indian J Exp Biol. 2005;43(10):863-6.
- 5- Selvamani P, Latha S, Elayaraja K, Babu PS, Gupta J, Pal T, et al. Antidiabetic activity of the ethanol extract of Capparis sepiaria L leaves. Indian J Pharm Sci. 2008;70(3):378-80.
- 6- Arbabian S, Jafari S, Majd A, Khosravi N. Study of structure of generative meristem and ontogeny of flower in Capparis spinosa L. J Sci Islamic Azad Univ. 2011;20(1):53-60. [Persian]
- 7- Mohammadi J, Mirzaei A, Delaviz H, Mohammadi B. Effects of hydroalcoholic extract of Capparis spinosa on histomorphological changes of pancreas in diabetic rats model. J Birjand Univ Med Sci. 2012;19(3):235-44. [Persian]
- 8- Patil SB, Naikwade NS, Magdum CS, Awale VB. Some medicinal plants used by people of Sangli district, Maharashtra. Asian J Pharm Res. 2011;1(2):42-3.
- 9- Kapoor B, Mishra R. Antimicrobial screening of some Capparidaceous medicinal plants of north-west rajasthan. Indian J Pharm Biol Res. 2013;1(2):20-2.
- 10- Heidari M, Mirshamsi M, Naghibi B, Heidari M, Vafazade J, Heidari M. Evaluation of hepatotoxicity and renal toxicity of methanolic extract of Capparis Spinosa in rats. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci. 2010;18(1):47-55. [Persian]
- 11- Bonina F, Puglia C, Ventura D, Aquino R, Tortora S, Sacchi A, et al. In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of a lyophilized extract of Capparis spinosa L buds. J Cosmet Sci. 2002;53(6):321-35.
- 12- Gadgoli C, Mishra SH. Antihepatotoxic activity of p-methoxy benzoic acid from Capparis spinosa. J Ethnopharmacol. 1999;66(2):187-92.
- 13- Eddouks M, Lemhadri A, Michel J-B. Hypolipidemic activity of aqueous extract of Capparis spinosa L. in normal and diabetic rats. J Ethnopharmacol. 2005;98(3):345-50.
- 14- Panico A, Cardile V, Garufi F, C.Puglia, Bonina F, Ronsisvalle G. Protective effect of Capparis spinosa on chondrocytes. Life Sci. 2005;77(20):2479-88.
- 15- Trombetta D, Occhiuto F, Perri D, Puglia C, Santagati NA, Pasquale AD, et al. Antiallergic and antihistaminic effect of two extracts of Capparis spinosa l. flowering buds. Phytother Res. 2005;19(1):29-33.
- 16- Keller K, Hansel R, Chandler R. Adverse effect of herbal drugs. Berlin: Springer; 1997. pp. 235-6.
- 17- Sarashti M, Azari P, Rafieyan M, Kheyri S. Consumption of herbal drugs in Shahrekord pregnant women. J Reprod Infertil. 2006;7(2):125-31. [Persian]
- 18- Nuraliev N, Vezov G. [The efficacy of quercetin in alloxan diabetes]. Eksp Klin Farmakol. 1992;55(1):42-4. [Russian]
- 19- Ninomiya K, Mastuda H, Kubo M, Morikawa T, Nishida N, Yoshikawa M. Potent anti-obese principle from Rosa canina. Bioorg Med Chem Lett. 2007;17(11):3059-64.
- 20- Rasuli M, Teimuri F. Iran Generic Drugs with Nursing Care. Tehran: Andishe Raphi; 2010. p. 524.
- 21- Erget S, Wolfram S, Bopsy-Westphal A, Boesch-Saadatmandi C, Wagner A, Frank J, et al. Daily quercetin concentrations in healthy humans. J Nutr. 2008;138(9):1615-21.

پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، کربوهیدرات‌ها و اسیدهای چرب غیراشباع در غشای سلول واکنش دهند و پس از شروع واکنش اولیه به صورت زنجیروار باعث آسیب سلولی و مرگ سلولی شوند^[28]. همچنین مطالعات انجام شده نشان داده است که تعدادی از آنتی‌اکسیدان‌ها مثل کوئرستین می‌توانند از فعالیت آنزیم‌های سیتوکروم P450 ممانعت به عمل آورند و باعث آسیب سلولی به صورت نکروز و آپوپتوز شوند^[29].

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم بررسی اثرات تراژونیک ریشه گیاه کهورگ روی موش Balb/c اشاره نمود که پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی انجام پذیرد. همچنین با توجه به وجود ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در این گیاه، بررسی اثرات ضدسرطانی آن پیشنهاد می‌شود.

با توجه به اثرات ایجادشده توسط دوز ۸۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن از عصاره گیاه کهورگ در موش‌های باردار و جنین آنها و از طرفی عدم مطالعه کافی اثرات این گیاه بر انسان، لذا توصیه می‌شود استفاده از آن طی دوران بارداری با احتیاط و تنها در صورت تجویز پزشک معالج صورت گیرد.

نتیجه گیری

دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی برگ کهورگ بر قد و وزن جنین موش‌های Balb/c تاثیرگذار است و می‌تواند دارای اثرات تراژونیک بر جنین باشد.

تشکر و قدردانی: نویسندگان از دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی زابل و دانشکده دامپزشکی دانشگاه زابل برای همکاری در این پژوهش کمال تشکر و قدردانی را دارند.

تاییدیه اخلاقی: پروتکل این پژوهش براساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی و سند تصویب در کمیته اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی (BP-QP-106-01) به انجام رسید.

تعارض منافع: هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

منابع مالی: این مطالعه با هزینه گروه فارماکونوزی دانشکده داروسازی و گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه زابل انجام گرفت.

منابع

- 1- Zargari A. Medicinal Plants. Tehran: Tehran University Press; 1997. pp. 258-62.
- 2- Rajesh P, Selvamani P, Latha S, Saraswathy A, Kannan V. A review on chemical and medicobiological applications of capparidaceae family. Pharmacogn Rev. 2009;3(6):378-86.
- 3- Sharma B, Salunke R, Balomajumder C, Daniel S, Roy P. Anti-diabetic potential of alkaloid rich fraction from

- 2007;6(4):285-90.
- 26- Watjen W, Michels G, Steffan B, Niering P, Chovolou Y, Kampkotter A, et al. Low concentrations of flavonoids are protective in rat H4IIE cells whereas high concentrations cause DNA damage and apoptosis. *J Nutr*. 2005;135(3):525-31.
- 27- Gaspar J, Rodrigues A, Laires A, Silva F, Costa S, Monteiro MJ, et al. On the mechanisms of genotoxicity and metabolism of quercetin. *Mutagenesis*. 1994;9(5):445-9.
- 28- Birdane Y, Buyukokuroglu M, Birdane F, Cemek M, Yavuz H. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Melissa officinalis* L. in rodents. *Revue Med Vet*. 2007;158(2):75-81.
- 29- Obermeier MT, White RE, Yang CS. Effects of bioflavonoids on hepatic P450 activities. *Xenobiotica*. 1995;25(6):575-84.
- 22- Kuroyanagi K, Kang MS, Goto T, Hirai S, Ohyama K, Kusudo T, et al. Citrus auraptene acts as an agonist for PPARs and enhances adiponectin production and MCP-1 reduction in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;366(1):219-25.
- 23- Wang I-K, Lin-Shiau S-Y, Lin J-K. Induction of apoptosis by apigenin and related flavonoids through cytochrome c release and activation of caspase-9 and caspase-3 in leukaemia HL-60 cells. *Eur J Cancer*. 1999;35(10):1517-25.
- 24- Robaszekiewicz A, Balcerczyk A, Bartosz G. Antioxidative and prooxidative effects of quercetin on A549 cells. *Cell Biol Int*. 2007;31(10):1245-50.
- 25- Aghel N, Rashidi I, Mombeini A. Hepatoprotective activity of *Capparis spinosa* root bark against CCl₄ induced hepatic damage in mice. *Iran J Pharm Res*.