

## مقایسه اثر مهاری دو فرآورده دارویی گریپ میکسچر و کاراوی میکسچر بر اسپاسم ناشی از استیل کولین در روده موش صحرایی

دکتر فاطمه زراعتی\*، دکتر سیدمنصور ملکوتی\*\*، دکتر ملیحه عراقچیان\*\*\*، دکتر نسرین شیخ\*\*\*\*  
دکتر ابراهیم نادى\*\*\*\*\*

### چکیده:

مقایسه اثر فرآورده های تولید شده با کاربردهای یکسان توسط شرکت های مختلف، یا مقایسه فرآورده های تولید داخل با فرآورده های خارجی می تواند گامی مؤثر و مهم در جهت بهبود کیفی فرآورده های داخلی باشد. در این بررسی اثر ضد اسپاسمی دو فرآورده گیاهی گریپ میکسچر و کاراوی میکسچر که به عنوان ضد اسپاسم و ضد نفخ گوارشی در کودکان تجویز می گردد مورد مقایسه قرار گرفته اند.

قطعه ای به اندازه ۲ سانتی متر از ژرونوم موش صحرایی در یک حمام بافت حاوی محلول فیزیولوژیک تیروید ۳۷ درجه سانتیگراد که اکسیژن صددرصد دریافت می نمود قرار داده شد. با افزودن استیل کولین به محلول حمام بافت، تا غلظت یک میکرو مول اسپاسم ایجاد شد و پس از به کفه رسیدن کشتش حاصله، حجم های مختلف از دارو به حمام اضافه گردید، اثر مهاری دارو بر روی اسپاسم ثبت شد و پس از دوبار شستشوی روده و برگشت روده به میزان کشتش پایه، حجم های مختلف از داروی دوم بررسی گردید. نتایج بدست آمده با آزمون Paired t-test مورد مقایسه قرار گرفتند.

نتایج بدست آمده نشان دهنده اثر مهاری هر دو دارو بر اسپاسم ایجاد شده توسط استیل کولین بر روده موش صحرایی بود که متناسب با افزایش حجم داروی بکار رفته میزان مهار افزایش می یافت. مهار ایجاد شده توسط کاراوی میکسچر در تمامی حجم های بکار برده شده در مقایسه با گریپ میکسچر افزایش معنی داری نشان داد ( $P < 0.05$ ).

فرآورده گیاهی کاراوی میکسچر اثر مهاری بیشتری بر اسپاسم ناشی از استیل کولین در روده موش صحرایی دارد و ممکن است این دارو در انسان نیز بتواند اثر مشابهی داشته باشد.

کلید واژه ها: اسپاسم / استیل کولین / گیاهان شفابخش / موش

### مقدمه:

تولید شده با کاربردهای یکسان، توسط شرکت های مختلف می تواند در جهت بهبود کیفی این فرآورده ها، گامی مهم و مؤثر باشد. این مسئله بخصوص زمانی که فرآورده با

بررسی کیفی فرآورده های داخلی یک از الویتهای تحقیقاتی کشور می باشد. مقایسه اثر فرآورده های مختلف

\* استادیار گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\* استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\*\* عضو هیأت علمی گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\*\*\* استادیار گروه بیوشیمی و تغذیه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\*\*\*\* استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

کشور، جهت اثبات و یا رد این نظرات نیاز به انجام یک کار تحقیقی محسوس بود و جهت مقایسه اثر دو فرآورده، در این مطالعه اثرات مهارى هر دو دارو بر اسپاسم ایجاد شده بر روده موش صحرایی بررسی گردید.

### روش کار:

این پژوهش، مطالعه ای تجربی بوده که به شکل *in vitro* در آزمایشگاه تحقیقاتی گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام گردیده است.

تعداد نمونه ها در هر گروه با توجه به مطالعه مقدماتی انجام شده و روش تعیین حجم نمونه (۷) برابر ۶ رأس بدست آمد. موشهای مورد آزمایش همگی نر و از جنس ویستار (Wistar) با وزن بین ۲۵۰-۲۰۰ گرم بودند که به طور آزاد به آب و خوراک مخصوص موش دسترسی داشتند و از انستیتو پاستور تهران تهیه شده بودند. حیوانات مورد آزمایش در محیط یکسان و بطور سه تایی در قفس مخصوص در لانه حیوانات نگهداری می شدند.

در هر آزمایش ابتدا محلول فیزیولوژیک تیروید (۸،۹) تهیه و در صورت نیاز pH محلول توسط سود ۰/۱ نرمال یا اسیدکلریدریک ۰/۱ نرمال به ۷/۴ رسانیده می شد (۸). دستگاه حمام بافت در درجه حرارت ۳۷ سانتیگراد تنظیم می شد (۸،۹) و این دما در طول آزمایش ثابت نگهداری می گردید. محلول تیروید داخل حمام به حجم ۳۰ میلی لیتر بوده و توسط اکسیژن خالص اکسیژنه می گردید (۸،۹).

پس از آماده شدن محلول و دستگاه حمام بافت، حیوانات بطور مشابه به آزمایشگاه منتقل و پس از بیهوشی توسط اتر بلافاصله با شکافتن پوست و عضلات شکم یک قطعه بطور حدود ۲ سانتیمتر از بخش ژژونوم روده جدا (۹) و در داخل پتریدیش حاوی تیروید سرد قرار می گرفت. پس از جدا کردن باقیمانده های مزانترو و تخلیه آرام محتوی داخل روده دو قلاب به انتهای روده متصل می گشت. سپس قطعه جدا شده روده به داخل حمام بافت حاوی تیروید منتقل می شد و یکی از قلابها به زائده انتهای حمام متصل و قلاب دیگر توسط یک تکه نخ ابریشمی به ترانسدیوسر ایزومتریک متصل می شد. ترانسدیوسر نیز به دستگاه پلی گراف متصل می گشت. به قطعه روده یک گرم فشار اعمال گشته و سپس یک ساعت دوره بهبودی در نظر گرفته می شد. در طی این

استقبال متفاوتی از سوی بیماران روبرو می گردد حائز اهمیت بیشتری می باشد. بررسی کیفی و کمی این فرآورده ها می تواند به رفع اشکالات مربوط به فرمولاسیون و ساخت داروها کمک نماید. به عنوان مثال بررسی اثر بالینی متی مازول ساخت دو کارخانه دارویی ایران هورمون و لقمان توسط دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (۱) و یا کنترل میکروبی تعدادی از داروهای گیاهی ساخت داخل کشور (۲،۳) و بسیاری از مطالعات انجام شده در خصوص مقایسه اثرات بالینی داروهای ساخت داخل و خارج از کشور که از جمله فعالیتهاى بعمل آمده در زمینه ذکر شده می باشند.

از جمله فرآورده های داخلی که مصرف فراوانی نیز دارند داروهای ضد اسپاسم گوارشی و ضدنفخ در کودکان است. در این مورد چند فرآورده دارویی تولید گردیده است که گاهی به جای یکدیگر به بیماران تحویل داده می شود و با مقادیر مشابه نیز تجویز می گردند. یکی از این فرآورده ها گریپ میکسچر می باشد که یک فرآورده هیدروالکلی با مقادیر مشخصی از اسانسهای سنتتیک به ترتیب زیر می باشد:

۱- زنجبیل (Tincture ginger 0.1%) (۴)

۲- زیره سیاه (Oil of caraway 0.029%) (۴)

۳- نعناع (Oil of peppermint 0.0002%) (۵)

۴- گونه ای دیگر از نعناع (Oil of spearmint 0.0002%) (۵)  
و فرآورده دوم کاراوی میکسچر حاوی مواد موثره زیر است (۶)

۳۲/۳۲٪ عرق زیره سیاه (Carum Carvi)

۳۳/۳۲٪ عرق رازیانه (Foeniculum Vulgare)

۸/۴۳٪ عرق نعنا (Mentha arvensis)

۸/۳۳٪ عرق پونه (Mentha logifolic)

که در دوزی مشابه با دوز قبلی تجویز می گردد.

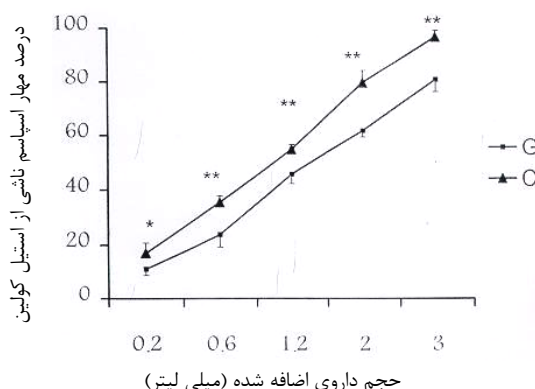
بدلیل کاهش مقطعی گریپ میکسچر در سطح داروخانه ها استفاده از داروی مشابه بصورت فراوان انجام می گیرد. به تجربه دیده شده است که بیماران از دریافت داروی مشابه خودداری می نمایند و اظهار می شود که اثر داروی مشابه بخوبی داروی اول نمی باشد. از آنجائی که داروی گریپ میکسچر اخیراً از لیست داروهای ژنریک ایران حذف گردیده است و طبیعتاً مصرف داروی دوم بیشتر خواهد شد و با توجه به اینکه دوزها هر دو فرآورده نیز یکسان است و همچنین نبود پیشینه پژوهش در

گردید که با افزودن ۰/۲ میلی لیتر از داروی گریپ میکسچر بر حمام بافت از میزان اسپاسم ایجاد شده کاسته شده و عبارت دیگر بخشی از اسپاسم ایجاد شده، توسط دارو مهار می گردد. در آزمایش مربوط به داروی کاراوی میکسچر ضمن مشاهده نتایج مشابه با داروی اول نیز مهار اسپاسم ناشی از استیل کولین با افزایش حجم افزوده شده از دارو بیشتر می گردید (جدول ۱).

جدول ۱: اثر مهاری دو دارو گریپ میکسچر (G) و کاراوی میکسچر (C) بر اسپاسم ناشی از استیل کولین یک میکرومول بر روده موش صحرایی نر

مقدار P	درصد مهاری میانگین + خطای معیار	نوع دارو	حجم اعمال شده (ml)
<0/05	۱۱/۰۷+۲/۳	G	۰/۲
	۱۷/۰۹+۳/۸	C	
<0/001	۲۳/۸+۴/۵	G	۰/۶
	۳۵/۵+۲/۴	C	
<0/001	۴۵/۷+۳/۴	G	۱/۲
	۵۴/۸+۱/۸	C	
<0/001	۶۱/۷۲+۲/۳	G	۲
	۷۹/۵۶+۴/۶	C	
<0/001	۸۰/۷+۴/۵	G	۳
	۹۶/۵+۲/۵	C	

نتایج مهار حاصله به صورت میانگین + خطای معیار برای هر حجم داروی اعمال شده بر حسب درصد مهار ایجاد شده بر اسپاسم ناشی از استیل کولین محاسبه گردیدند. مقایسه آماری اختلاف معنی داری بین حجم های مساوی از دو دارو با اثر مهاری بیشتر داروی کاراوی میکسچر را نشان داد ( $P < 0.05$ ) (نمودار ۱).



نمودار ۱: مقایسه اثر مهاری دو داروی گریپ میکسچر و کاراوی میکسچر بر اسپاسم ناشی از استیل کولین در ژژنوم موش صحرایی نر

n=۶ کاراوی میکسچر C= گریپ میکسچر G  
\* =  $P < 0.05$  \*\* =  $P < 0.001$

مدت هر بیست دقیقه محلول حمام بطور کامل تعویض می گردید. پس از اتمام دوره بهبودی استیل کولین به حمام اضافه می شد تا غلظت محلول در حمام بافت به یک میکرومول برسد (۸). با رسیدن کشش ناشی از استیل کولین به حد کفه، مقدار ۰/۲ میلی لیتر از محلول گریپ میکسچر به حمام اضافه می شد و بعد از به کفه رسیدن مقدار مهار کشش با افزودن مقادیر افزایش یابنده گریپ میکسچر به حجمهای ۰/۶، ۱/۲، ۳ و ۲ میلی لیتر مهار کشش ناشی از استیل کولین بر روده توسط قلم دستگاه اسیلو گراف بر روی کاغذ مخصوص مدرج ثبت می گردید لازم به توضیح می باشد که قبل از افزودن محلول های دارو، هم حجم آن از محلول تیرود داخل حمام خارج می گردید تا حجم ۳۰ میلی لیتری حمام ثابت بماند. بعد از ثبت اثر آخرین دوز گریپ میکسچر محلول حمام بطور کامل تعویض و روده با محلول تازه تیرود شستشو داده می شد. و پس از رسیدن قلم به کشش یک گرم اولیه، دوره بهبودی مجدد بر روی روده اعمال و هر بیست دقیقه محلول حمام تعویض می شد. بعد از اتمام دوره بهبودی مجدداً قطعه روده تحت تاثیر استیل کولین تا غلظت یک میکرومول قرار گرفته و مشابه با مرحله اول با همان دوره ها و غلظتها از محلول کاراوی میکسچر بر روی روده اعمال می شد و مقادیر مهار کشش حاصل از استیل کولین توسط قلم دستگاه ثبت می گردید.

پس از اتمام آزمایشات مقادیر مهار بر حسب درصد کشش حاصله از استیل کولین یک میکرومول محاسبه و نتایج به صورت میانگین + خطای معیار برای هر غلظت در مورد هر یک از دو دارو محاسبه شدند. برای مقایسه آماری بین نتایج دو نوع محلول دارویی از آزمون Paired t-tests استفاده گردید و مقادیر  $P < 0.05$  به عنوان اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

برای تعیین تأثیر الویت در اعمال دو نوع محلول دارویی در پایان هر آزمایش دوره های بهبودی بر روی روده اعمال و با همان روش کار و با تعویض الویت اعمال محلول های دارویی، نتایج ثبت گردید.

## نتایج:

با افزودن استیل کولین به داخل حمام بافت اسپاسمی در عضله ایجاد می گشت که پس از چند ثانیه به کفه می رسید. طبق بررسی به عمل آمده مشاهده

**بحث:**

یافته های پژوهش بیانگر وجود اختلاف معنی داری بین اثر ضد اسپاسمی دو فرآورده گیاهی گریپ میکسچر و کاراوی میکسچر می باشد. اثر مهارى این دو فرآورده بر اسپاسم ناشی از استیل کولین در حجم ۰/۲ میلی لیتر و در سایر حجم های مقایسه شده تفاوت معنی داری را نشان داد.

اگر فرمولاسیون دو فرآورده گیاهی با هم مقایسه شود مشاهده می گردد که گریپ میکسچر حاوی اسانسهای زنجبیل ، زیره سیاه ، نعناع و کاراوی میکسچر حاوی عرقهای زیره سیاه ، رازیانه ، نعناع و پونه می باشد. دو گیاه رازیانه و پونه در فرآورده گریپ میکسچر حضور ندارند. از اسانس های موجود در گیاه رازیانه feonel می باشد که محرک حرکات روده و در مقادیر زیاد ضد اسپاسم می باشد (۴) و Pule geone اسانس موجود در گیاه پونه میباشد که ضد اسپاسم و ضد سرفه است (۶).

احتمال دارد که عدم وجود اسانسهای موجود در پونه و رازیانه در فرآورده گریپ میکسچر این تفاوت معنی دار را در اثرات ضد اسپاسمی دو فرآورده دارویی موجب شده باشد. لذا مقایسه بین اثرات ضد اسپاسمی تک تک اسانس ها و مواد موثره موجود در دو فرآورده گیاهی می تواند در تعیین چگونگی این تفاوت بین دو فرآورده کمک کننده باشد که انجام آزمایشات دیگری را طلب می نماید.

لازم بذکر است همچنانکه در مقدمه مطالعه نیز اشاره شد زمینه و پیشینه ای در خصوص تحقیق حاضر در کشور و سایر پایگاههای اطلاعاتی پزشکی موجود نبود تا پژوهشگران در مقام مقایسه اهم نتایج خود با آنها بپردازند.

**سپاسگزاری:**

بدینوسیله از همکاری معاونت و مدیریت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان و از زحمات

فراوان پرسنل کوشا و پر تلاش گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی تقدیر و تشکر می گردد.

**منابع:**

۱. عزیزی فریدون. بررسی اثر بالینی و مقایسه متی مازول ساخت دو کارخانه دارویی ایران هورمون و لقمان. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی . سال بیست و یکم ، شماره ۲ ، ۱۳۷۶ : ۷۴-۷۰.

۲. بحری نجفی رحیم ، قنادی علیرضا ، رحیمی پور عفت. کنترل میکروبی تعدادی از داروهای گیاهی ساخت داخل کشور. مجله علوم پایه پزشکی ایران . سال چهارم ، شماره ۱ ، ۱۳۸۰ : ۶-۱.

۳. کلانتری هیبت الله ، عاقل نسرین. بررسی توکسیکولوژی تعدادی از فرآورده های گیاهان دارویی ایران. مجله علمی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز. سال دهم ، شماره ۲۰ ، ۱۳۷۵ : ۲۶-۲۱.

4. William J. Nursing herbal medicine hand book. Pennsylvania : Spring house , 2001: 100-101 , 198-199.

5. Merryly A. Herbal therapy and supplement. Philadelphia : J.B. Lippincott , 2000: 254-256.

۶. وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی . دارونامه رسمی ایران. تهران : پخش رازی : ۱۳۷۷ .

۷. سرافراز علی اکبر ، غفار زادگان کامران. آمار پزشکی . مشهد: دانشگاه فردوسی ، ۱۳۷۹ : ۱۹۹-۱۴۹.

8. Hajhashemi V, Sadraei H, Ghanadi A. Anti spasmodic and anti-diarrhoeal effect of satureja hortensis L. essential oil. J Ethnopharm 2000; 17: 187-192.

9. Ahtaridis SA , Katoch SS. Mechanism of galanin - induced contraction of longitudinal smooth muscle of the rat jejunum. Am J Physiol Society 1998 : G 306-G313