تغییرات پلاسمایی تعدادی از بیومارکرها و فعالیت آدنوزین دِآمیناز در دیابت ملیتوس ناشی از استرپتوزوتوسین در موش های صحرایی متعاقب تجویز دوزهای مختلف عصاره خالص ریزوم علف مَرغ(Cynodon dactylon)

فرید دیگاله[۱]، کاوه عظیم زاده[۲*]

۱) دانشکده دام پزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

۲) باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۸/۲۵ **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۲**

چکیده

مقدمه: هدف مطالعه حاضر ارزیابی تغییرات تعدادی از پارامترهای پلاسمایی در دیابت ملیتوس ناشی از استرپتوزوتوسین متعاقب تجویز عصاره خالص ریزوم علف مرغ در موش های رت دیابتی است.

مواد و روش ها: در این تحقیق تجربی پس از تقسیم کردن ۵۰ موش صحرایی به ۵ گروه و دیابتیک کردن ۴ گروه از آن ها(۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در آب مقطر استریل) و تجویز سه دوز متفاوت(۱۵۰ و ۳۰۰ و ۴۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز) از عصاره خالص ریزوم علف مرغ به ۳ گروه دیابتیک به مدت ۳ ماه، مقادیر پلاسمایی تعدادی از بیومارکرها و فعالیت آنزیم ADA در همه گروه ها مورد سنجش و ارزیابی قرار گرفت.

یافته های پژوهش: نتایج حاکی از افزایش معنی دار تمام مارکرهای التهابی اعم از کولین استراز(CholE)، هپسیدین(Hep)، توتال سیالیک اسید(TSA) و ویسفاتین(Vis) و بیومارکرها قلبی-عروقی مثل تروپونین قلبی I (cTnI) و هموسیستئین(Hcy) و افزایش قابل توجه در فعالیت آنزیم آدنوزین دِآمیناز(ADA) و کاهش معنی دار مارکر آسیب بافتی ژلسولین(GLS) در گروه دیابتی در مقایسه با گروه شاهد بود($P\leq0.01$) و به علاوه متعاقب تجویز دوز ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره علف مرغ، کاهش معنی دار پارامترهای مذکور و افزایش معنی دار در مارکر بافتی ژلسولین(GLS) در گروه تیمار در مقایسه با گروه شاهد کنترل مثبت(دیابتی بدون عصاره علف مرغ) و کنترل منفی(گروه سالم) مشاهده گردید($P\leq0.01$).

بحث و نتیجه گیری: در مجموع این گونه میتوان نتیجه گیری کرد که اولاً آسیب قلبی و درجه بالایی از التهاب در موش های رت دیابتی رخ داده و ثانیاً عصاره علف مرغ به طرز چشمگیری بر کاهش پارامترهای ذکر شده اثر گذار بوده و افزایش ژلسولین(GLS)(به عنوان مارکر آسیب بافتی) متعاقب استفاده از دوز ۴۵۰ میلی گرم عصاره گیاه فوق رخ داده که نشان دهنده تاثیر این گیاه در کاهش آسیب بافتی ناشی از دیابت ملیتوس می باشد.

واژه های کلیدی: علف مرغ، بیومارکرهای قلبی-عروقی، مارکرهای التهابی، دیابت ملیتوس

*نویسنده مسئول: باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

Email:Kaclinpath@gmail.com

Copyright © 2018 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.4.126]

مقدمه

دیابت ملیتوس یکی از بیماری های متابولیسمی بوده که مشخصه اصلی آن هایپرگلیسمی پایدار می باشد(۱). این بیماری با بروز عوارض میکروواسکولار(رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی) و ماکروواسکولار(حمله قلبی) نقش اساسی در مرگ بیماران دیابتی دارد. به علاوه این بیماری باعث بروز تقریبا ۳/۲ میلیون مرگ در هر سال در نتیجه عوارض خود می گردد. در حال حاضر دیابت ملیتوس بیش از ۲۳۰ میلیون انسان را تحت تاثیر قرار داده و به نظر می رسد این افراد تا سال ۲۰۲۵ تعدادشان به ۳۵۰ میلیون برسد(۲).

پروتئین های میوفیبرینی از قبیل تروپونین آی، سی و تی از طریق کلسیم باعث واکنش بین اکتین و میوزین در عضله قلبی و عضلات اسکلتی می شوند. تروپونین قلبی I (cTnI) به طور اختصاصی در میوکارد وجود داشته و از بیومارکرهای با ارزش در شناخت آسیب سلول های قلبی(کاردیومیوسیت) می باشد(۳). مطابق افزایش نفوذپذیری کاردیومیوسیت، تروپونین قلبی I به داخل خون رها شده و به عنوان یک بیومارکر بسیار دقیق برای تشخیص آسیب عضله قلبی به شمار رفته و همبستگی مثبت بین میزان بالای تروپونین قلبی I سرمی و همین طور آسیب کاردیومیوسیت نشان داده شده و به طور کلی، مطالعات مختلفی تغییرات تروپونین قلبی I را در دیابت ملتیوس گزارش کرده اند(۴).

آدنوزین به عنوان یکی از مهارکننده های مهم سیستم ایمنی بوده که مقدار آن توسط آنزیم آدنوزین دآمیناز(ADA) تنظیم می گردد. آدنوزین دآمیناز باعث تجزیه آدنوزین و دئوکسی آدنوزین به اینوزین ودئوکسی اینوزین می گردد. آدنوزین دآمیناز به عنوان یکی از اساسی ترین آنزیم ها در بلوغ و تمایز لنفوسیت های T و مونوسیت شناخته شده و ضمناً میزان فعالیت این آنزیم در لنفوسیت های T بیشتر از لنفوسیت های B است. ذکر این نکته اهمیت دارد که میزان فعالیت آدنوزین دآمیناز در بیماری های ناشی از تحریک سیستم ایمنی مانند سیروزکبدی، هپاتیت مزمن و سرطان کبد افزایش می یابد. هر چند فعالیت آدنوزین دآمیناز به صورت یک شاخص در توبرکلوز گزارش شده است اما فعالیت آن می تواند در سایر بیماری ها(عفونی یا غیر عفونی مانند تیفوئید یا سارکوئیدوز و لوسمی لنفوبلاستیک مزمن) نیز افزایش یابد(۵).

هموسیستئین(Hcy) به عنوان یک اسید آمینه حاوی گوگرد که متعاقب دمتیلاسیون متیونین تولید می گردد، شناخته می شود. ضمناً مشخص شده است که این اسید آمینه در آسیب های سلول های آندوتلیال نقش داشته و به عنوان ریسک فاکتور مستقل قلبی-عروقی شناخته می شود(۶).

ویسفاتین(Vis) پروتئینی با وزن مولکولی ۵۲ کیلودالتون، از گروه آدیپو سایتوکاین ها بوده که بافت چربی به عنوان منبع اصلی ترشحی بوده و سلول های عضلانی و هپاتوسیت ها نیز در ترشح آن دخیل هستند(۷). ویسفاتین اثرات انسولین-میمتیک داشته و به دلیل اتصالی که با گیرنده های انسولینی دارد، نهایتاً منجر به مقاومت انسولینی می شود. ویسفاتین به عنوان یکی از مارکرهای التهابی شناخته شده و مطالعات اخیر حاکی از نقش آن در تحریک بیوسنتز تعدادی از مارکرهای التهابی می باشد. میزان بالای ویسفاتین در بیمارانی که در شرایط التهابی هستند مثل آرتریت روماتوئید، سپسیس و بیماری عروق کرونر قلب گزارش شده است. به علاوه این که افزایش هم زمان ویسفاتین با تعدادی از سایتوکاین های التهابی اعم از اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز دهنده توموری در مطالعات مختلفی به اثبات رسیده و نقش آن در تشکیل پلاک های آترواسکلروزیس گزارش شده است(۸).

ژلسولین(Gelsolin) پروتئینی است با وزن مولکولی ۸۲ کیلودالتون که به صورت داخل سلولی (سیتوپلاسم و میتوکندری) و خارج سلولی(پلاسما) در بدن یافت می شود. ژلسولین پروتئین متصل شونده به اکتین است که در حذف اکتین خارج سلولی که متعاقب آسیب بافتی از سلول خارج می شود شرکت می کند و از این نظر به عنوان مارکر آسیب بافتی شناخته می شود. این پروتئین اولین بار در سال ۱۹۷۹ در ماکروفاژهای ریه خرگوش شناسایی گردید(۹). مطالعات مختلف نشان می دهد که ژلسولین در حرکت سلول،

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.4.126]

تنظیم آپوپتوز، تنظیم تومورزایی و در فعالیت های ضد آسیب سلولی مثل حذف اکتین از خون شرکت کرده و به عنوان مارکر پیش آگهی در شرایط حاد بیماری مطرح می باشد. ضمناً با ایجاد ثبات در میتوکندری ها و با ممانعت از آزادسازی سیتوکروم C، مانع تقویت سیگنال هایی می شود که منجر به آپوپتوز می شوند. اسمیت و همکاران در سال ۱۹۸۸ کاهش سطح ژلسولین را در مبتلایان به پنومونی و متعاقب ابتلا به مالاریا(پلاسمودیوم فالسی پاروم) گزارش کردند(۱۰).

در سال های اخیر توجه زیادی بر اثرات سودمند گیاهان دارویی در تسکین عوارض ناشی از دیابت ملیتوس و همین طور اختلالات متابولیک انجام شده است؛ از این رو این مطالعه به منظور ارزیابی اثرات عصاره خالص ریزوم علف مَرغ به عنوان یک گیاه دارویی در عوارض قلبی و مارکرهای التهابی و بافتی در دیابت ملتیوس ناشی از استرپتوزوتوسین انجام شده است.

مواد و روش ها

آماده سازی عصاره ساقه زیر زمینی علف مَرغ: یک کیلوگرم از علف مَرغ از مراتع اطراف شهر ارومیه جمع آوری شده و سپس خشک شده و بعد به پودر تبدیل گردیده و در ادامه این پودر با اتانول مخلوط شده و سپس در عرض ۱۸ ساعت توسط دستگاه سوکسله عصاره گیاه گرفته شد. در ادامه، اتانول(حلال) حذف شده(فرآیند بازیافت) و عصاره خالص در اوون خشک شد(۶۰ درجه سانتی گراد). ۲۰۰ گرم عصاره خالص از یک کیلوگرم ریزوم به دست آمد که به صورت روزانه به رت های دیابتی از طریق گاواژ معدی خورانده شد. این عمل به مدت سه ماه و با دوزهای(۱۵۰، ۳۰۰ و ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در آب مقطر) صورت گرفت(۱۱).

در مطالعه حاضر که از مطالعات تجربی آزمایشگاهی می باشد، ۵۰ موش صحرایی نر نژاد Wistar (۲۶±۲۵۵ گرم، به سن ۳-۲ ماه) به طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم شده و در یک مکان ویژه در داخل قفس ها تحت شرایط استاندارد و بهداشتی نگهداری شدند. دما و رطوبت محیط به ترتیب ۲۵-۲۱ درجه سانتی گراد و ۴۱ درصد بودند. پس از دو هفته سازگاری، به منظور ایجاد دیابت ملیتوس، محلول استرپتو زوتوسین(سیگما، الدریچ)(۶۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن در آب مقطر استریل) به روش داخل صفاقی در چهار گروه ۴۰ تایی تجویز شد(یک گروه کنترل مثبت و سه گروه دیابتی درمانی با عصاره ۱۵۰، ۳۰۰، ۴۵۰ میلی گرم بازای هر کیلوگرم) پس از سه ماه، تمامی موش های صحرایی مورد بیهوشی قرار گرفته(با محلول سدیم پنتوباربیتال i.p 50 mg/kg) و نمونه گیری خون از قلب صورت گرفته و نمونه ها وارد لوله های هپارینه شده و با دور ۶۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ شده تا پلاسما به دست آید. این مطالعه توسط بخش پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه از نظر اصول اخلاقی و کاربرد مهر آمیز با حیوانات آزمایشگاهی مورد تایید و پذیرش قرار گرفته است.

در این آزمایش cTnI توسط روش الایزا و با کیت تشخیصی(Elisa, Cobas kit) اندازه گیری شد. میزان فعالیت ADA با استفاده از تکنیک الکتروکمی لومینسانس ارزیابی شد(Elecsys, Roche). اندازه گیری انسولین با استفاده از روش الایزا و توسط کیت تشخیصی(Crystal Chem, USA) انجام شد. هموسیستئین، کولین استراز، گلوکز و روی با استفاده از روش اسپکتروفتومتریک(Spekol 1500 شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه گیری گردید. ژلسولین با کیت اختصاصی (Life span, Bioscience, Inc, USA) اندازه گیری گردید. ویسفاتین و هپسیدین توسط کیت الایزای(Cusabio, China)، IL-6 و TNF-α توسط کیت الایزای شرکت(Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) و IL-8 با کیت الایزای(Mybiosource, SanDiego, USA) اندازه گیری شد. نهایتاً TSA به روش اسپکتروفتومتریک(Spekol 1500) و با متد Sydow اندازه گیری شد(۱۲).

آنالیز آماری داده ها: آنالیز آماری در تمامی پارامترها صورت گرفت. میانگین±خطای استاندارد میانگین و همین طور تعیین انحراف بین نتایج داده ها با استفاده از T تست student با نرم افزار SAS ورژن 9.1 (موسسه SAS caryCUSA) انجام شد. از آزمون

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.4.126]

ANOVA و Tukey جهت مقایسه پارامترها در گروه های مختلف استفاده گردید. سطح معنادار بودن به صورت $P\leq0.01$ در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش

تغییرات مشاهده شده در پارامترها در جداول شماره ۱، ۲ و ۳ آورده شده اند. در جدول شماره ۱ افزایش قابل توجه در سطح($P<0.01$) در پارامترهای Hcy, ADA, Glucose, cTnI, در گروه دیابتی (کنترل مثبت) در مقایسه با گروه سالم و همین طور کاهش معنادار در تمامی پارامترهای فوق الذکر در سطح($P\leq0.01$) در گروه های دیابتی که دوزهای مختلفی از عصاره خالص Cynodon dactylon (به ویژه ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه سالم، مشاهده شد. به طوری که میانگین cTnI که در گروه دیابتی(کنترل مثبت) ۱۲±/۲۸ ۱۳۹/۸۶ پیکوگرم در میلی لیتر بود پس از تجویز عصاره خالص Cynodon dactylon با دوز ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم، به کمترین مقدار یعنی ۳۲/۳±۱۶/۷۵ که در محدوده میانگین گروه سالم بود رسید. از طرفی کاهش معنی دار در سطح($P\leq0.01$) ژلسولین و روی(Zn^{2+}) در گروه دیابتی و افزایش قابل توجه ژلسولین بغیر از روی در سطح($P\leq0.01$) در گروه های دیابتی که دوزهای مختلفی از عصاره خالص Cynodon dactylon (به ویژه ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را دریافت کرده بودند مشاهده گردید.

در جدول شماره ۲ افزایش قابل توجه در سطح($P<0.01$) در پارامترهای visfatin, Hep, CholE, TSA, در گروه دیابتی(کنترل مثبت) در مقایسه با گروه سالم و همین طور کاهش معنادار در تمامی پارامترهای فوق الذکر در سطح($P\leq0.01$) در گروه های دیابتی که دوزهای مختلفی از عصاره خالص Cynodon dactylon (به ویژه ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه سالم، مشاهده شد. به طوری که visfatin از ۲۰۲/۴±۵۷/۹۴ نانوگرم در لیتر در گروه دیابتی(کنترل مثبت) به ۱۰۵/۹۹±۳/۲۷ نانوگرم در لیتر در گروهی که عصاره خالص Cynodon dactylon با دوز ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت کرده بودند، رسید.

در جدول شماره ۳ در پارامترهای بیوشیمیایی IL-6,IL-8, TNF-α, HbA1c با افزایش معنی دار در سطح($P<0.01$) و در گروه دیابتی(کنترل مثبت) در مقایسه با گروه سالم مواجه شدیم. پس از تجویز عصاره خالص Cynodon dactylon با دوزهای مختلف و مخصوصاً با دوز ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم، مقادیر فوق کاهش معنی داری در سطح($P<0.01$) داشت و به محدوده مقادیر گروه سالم نزدیک شد. به طوری که TNF-α با میانگین ۲±۰۶/۴۹/۳۴ پیکوگرم در میلی لیتر در گروه دیابتی(کنترل مثبت) به ۱۰/۱±۹۴/۰۳ پیکوگرم در میلی لیتر در گروه تیمار که عصاره خالص Cynodon dactylon را با دوز ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت کرده بودند رسید.

جدول شماره ۱. اثرات تجویز دوزهای متفاوت عصاره خالص ریزوم علف مرغ بر مقادیر پلاسمایی cTnI, ADA, Hcy، گلوکز، انسولین و یون روی در گروه ها ی مختلف. داده ها به صورت میانگین±خطای میانگین(Mean±SEM) در نظر گرفته شده است.

پارامتر	Mean±SEM گروه کنترل منفی (E)	Mean±SEM گروه کنترل مثبت(D)	Mean±SEM گروه دیابتیک دوز ۱۵۰ میلی گرم(A)	Mean±SEM گروه دیابتیک دوز ۳۰۰ میلی گرم(B)	Mean±SEM گروه کنترل مثبت دوز ۴۵۰ میلی گرم(C)
تروپونین قلبی pg/ml	28.39±2.33 ^{a}	139.86±12.28^{b}	109.64±13.85^{c}	87.41±7.59^{d}	32.16±3.75^{e}
هموسیستئین mg/dl	4.02±0.74^{a}	12.19±1.23^{b}	9.46±1.53^{c}	7.63±1.86^{d}	5.72±1.49^{e}
آدنوزین دآمیناز U/L	16.29±2.18^{a}	46.51±2.54^{b}	25.32±2.61^{c}	19.84±3.92^{d}	15.68±2.82^{e}
ژلسولین mg/L	186.27±17.49^{a}	41.88±5.92^{b}	72.51±9.73^{c}	124.31±12.42^{d}	174.92±16.85^{e}
گلوکز mg/dl	121±9.48^{a}	342±9.18^{b}	251.44±9.81^{c}	193.21±5.87^{d}	118.86±5.99^{e}
انسولین µg/L	0.61±0.03^{a}	0.04±0.002^{b}	0.11±0.007^{c}	0.29±0.01^{d}	0.52±0.04^{e}
کاتیون روی µg/dl	169.91±7.69^{a}	52.85±4.61^{b}	47.11±3.89^{b}	58.13±5.12^{b}	43.68±5.67^{b}

حروف متفاوت در بالای اعداد(a,b,c,d) در هر ردیف بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه های مختلف در هر ردیف است($P\leq 0.01$).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.4.126]

جدول شماره ۲. اثرات تجویز دوزهای متفاوت عصاره خالص ریزوم علف مرغ بر مقادیر پلاسمایی Visfatin, TSA, Hep, CholE در گروه های مختلف. داده ها به صورت میانگین±خطای میانگین(Mean±SEM) در نظر گرفته شده است.

پارامتر	Mean±SEM گروه کنترل منفی (E)	Mean±SEM گروه کنترل مثبت (D)	Mean±SEM گروه دیابتیک دوز ۱۵۰ میلی گرم(A)	Mean±SEM گروه دیابتیک دوز ۳۰۰ میلی گرم(B)	Mean±SEM گروه کنترل مثبت دوز ۴۵۰ میلی گرم(C)
ویسفاتین ng/L	98.34 ± 3.28 [a]	202.57 ± 4.94 [b]	177.44 ± 4.51 [c]	139.56 ± 5.87 [d]	105.99 ± 3.27 [e]
توتال سیالیک اسید mg/dl	11.72±0.38[a]	76.19±2.18[b]	63.36±2.83[c]	58.92±3.99[c]	13.64±0.41[d]
هپسیدین pg/ml	89.68±2.09[a]	329.25±4.91[b]	261.49±3.52[b]	218.32±3.84[c]	103.16±3.77[d]
کولین استراز IU/L	763.34±18.92 [a]	2735.15±39.28 [b]	2366.12±19.13 [b]	1856.42±22.61[c]	809.06±15.63 [d]

حروف متفاوت در بالای اعداد(a,b,c,d) در هر ردیف بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه های مختلف در هر ردیف است($P\leq0.01$).

جدول شماره ۳. اثرات تجویز دوزهای متفاوت عصاره خالص ریزوم علف مرغ بر مقادیر پلاسمایی IL-8, IL-6, TNF-α, در گروه های مختلف. داده ها به صورت میانگین±خطای میانگین(Mean±SEM) در نظر گرفته شده است.

پارامتر	Mean±SEM گروه کنترل منفی(E)	Mean±SEM گروه کنترل مثبت(D)	Mean±SEM گروه دیابتیک(A)	Mean±SEM گروه دیابتیک(B)	Mean±SEM گروه کنترل مثبت(C)
فاکتور نکروز دهنده توموری pg/ml	8.33 ± 0.42 [a]	49.06 ± 2.34 [b]	34.26 ± 1.59 [c]	21.22 ± 53.26 [d]	10.14 ± 1.03 [e]
اینتر لوکین 6 pg/ml	18.86 ± 0.79 [a]	76.91 ± 3.72[b]	59.45 ± 2.27 [c]	33.60 ± 1.79 [d]	21.34 ± 1.58[e]
اینتر لوکین8 pg/ml	22.15 ± 1.23 [a]	69.41 ± 1.98 [b]	51.63 ± 2.08 [c]	38.37 ± 2.09 [d]	24.92 ± 2.55[e]
هموگلوبین تام mg/L	14.05 ± 1.26 [a]	9.27 ± 1.07 [b]	11.72 ± 1.65[b]	12.19 ± 1.36[c]	13.04 ± 0.79[d]
هموگلوبین گلیکوزیله ٪Hb)	2.69 ± 0.35 [a]	14.52 ± 1.86 [b]	10.21 ± 1.19[c]	7.95 ± 0.26[c]	4.24 ± 0.86[d]
وزن بدن (g)	272.31± 9.58 [a]	152.63 ± 8.39[b]	192.69 ± 11.27[c]	225.85 ± 10.38[d]	261.39 ± 12.20[e]

حروف متفاوت در بالای اعداد(a,b,c,d) در هر ردیف بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه های مختلف در هر ردیف است($P\leq0.01$).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، میزان بالایی از فعالیت آدنوزین دآمیناز در گروه کنترل مثبت و همین طور کاهش فعالیت آدنوزین دآمیناز در گروه های دیـــابتی که در آن ها از عصاره علف مَرغ با دوز ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم استفاده شده بود مشـــاهده گردید. آدنوزین نقش های مختلفی از قبیل تجمع پلاکت ها و تنظیم جریان خون داشته و یکی از مهم ترین اثرات آدنوزین نقش تسهیل کنندگی ورود گلوکز به داخل ســـلول می باشد(۱۳). آدنوزین دآمیناز با تبدیل آدنوزین به اینوزین، باعث کاهش غلظت آدنوزین شده و در نتیجه آن، کاهش ورود گلوکز به داخل سلول رخ داده و در نتیجه فعالیت بالای آدنوزین دآمیناز با هایپرگلایسمی همراه می باشد(۱۴). آدنوزین دآمیناز یک آنزیم مهم در دسترسی زیستی انسولین بوده و روتکیوز و همکاران در سال ۱۹۹۰ گزارش کرده اند که فعالیت آدنوزین دآمیناز متعاقب تزریق انسولین در رت ها کاهش می یابد(۱۵). بوپ و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان داده اند که اثرات عصاره آبی میوه Syzygium cumini در کاهش و حتی مهار فعالیت آدنـــوزین دآمینـــاز متعاقب بروز هایپرگلیسمی وجود داشـــــته(۱۶) و از آن جایی که آدنوزین دآمیناز به عنوان یکی از مهم ترین فاکتورها در بروز هیپرگلیسمی به شمار می رود، بنا بر این عصاره علف مَرغ به احتمال زیاد با کم کردن فعالیت آدنوزین دآمیناز، در کاهش قندخون و به حد طبیعی رساندن آن موثر است. در ضمن کارتیـــک و راویکومار در سال ۲۰۱۱ اثرات عصاره علف مَرغ در کاهش قندخون را در دیابت ملیتوس گزارش کردند(۱۷).

در این مطالعه، کاهش معنادار تروپونین قلبی I در گروه های دیابتی درمان شده با عصاره علف مَرغ(به خصوص دوز ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه دیابتی(کنترل مثبت) و گروه سالم(کنترل منفی) مشخص شد. مطالعات کمی در رابطه با اثرات داروهای گیاهی بر کاهش تروپونین قلبی I صورت گرفته است که می توان به مطالعه ساراوانان و همکاران در سال ۲۰۱۳ اشاره کرد که گـــزارش کـــردند عصاره گیاه Amaranthus viridis Linn باعث کاهش تروپونین قلبی I سرمی در رت های ایسکمیک شده و اثر

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.4.126]

محافظتی برای این گیاه در رابطه با عملکرد میوکارد متصور شده اند که مطابق با مطالعه حاضر می باشد(۱۸). به علاوه، کاهش معنادار روی در هنگام تجویز عصاره علف مَرغ با دوزهای مختلف در رت های دیابتی در مقایسه با گروه سالم(کنترل منفی) و گروه مثبت(گروه دیابتی) مشاهده شد. رابطه بین کاتیون روی و ایمنی سلول(T سل) نشان داده شده است و کاهش آن باعث کاهش شدید عملکرد دستگاه ایمنی (لنفوسیت های T) می گردد. به علاوه، کاتیون روی به عنوان یک عامل اساسی و ضروری در فعالیت کاتالیزوری آدنوزین دآمیناز شناخته می شود(۱۹). بنا بر این، یکی دیگر از عوامل احتمالی کاهش فعالیت آدنوزین دآمیناز در گروه دریافت کننده عصاره می تواند ناشی از کاهش روی در خون باشد.

مطالعات بسیاری در رابطه با تغییرات پلاسمایی هموسیستئین در بیماران دیابتی و مدل های حیوانی انجام شده اند و همه این مطالعات نشان داده اند که هموسیستئین به عنوان ریسک فاکتور مستقل در بیماری های قلبی و عروقی می باشد(۶). در این مطالعه، افزایش معنی داری هموسیستئین در گروه دیابتی و همین طور کاهش معنی دار در گروه های دیابتی که دوزهای مختلف عصاره علف مَرغ را دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه دیابتی(کنترل مثبت) و گروه سالم(کنترل منفی) مشاهده شده و حتی غلظت هموسیستئین با افزایش دوز عصاره کاهش یافت. این احتمال وجود دارد که در نتیجه کاهش ویتامین ب ۱۲ و اسید فولیک در گروه دیابتی(متعاقب کم اشتهایی و یا سوء جذب ویتامین ها) هموسیستئین به متیونین تبدیل نشده و نهایتاً در گروه دیابتی افزایش یافته است.

التهاب نقش بسیار اساسی در پیشرفت دیابت ملیتوس و بروز عوارض ناشی از آن داشته و بر اساس مطالعه پیکاپ و همکاران در سال ۲۰۰۴، پاسخ التهابی ناشی از اینترلوکین ها با پاتوژنز دیابت ملیتوس ارتباط دارد(۲۰). در مطالعه اخیر با کاهش معنی دار مارکرهای التهابی متعاقب تجویز عصاره خالص علف مرغ با دوز ۴۵۰ میلی گرم مواجه شدیم. فعالیت بالای کولین استراز به عنوان یکی از مارکرهای التهابی در بیماری های مختلف گزارش شده است. ولکمر و همکاران در سال ۲۰۱۰ تغییرات فعالیت کولین استراز را متعاقب تریپانوزومیازیس و عفونت با استافیلوکوک اورئوس گزارش کرده و علت آن را به علایم بالینی و پاسخ ایمنی نسبت دادند(۲۱). از طرفی ارتباط مستقیم بین فعالیت کولین استرازها(بوتیریل کولین استراز و استیل کولین استراز) با برخی مارکرهای التهابی من جمله اینترلوکین-۶ گزارش شده و اثر تقویت کنندگی فعالیت کولین استراز در پاسخ التهابی ثابت شده است. در مطالعه حاضر با افزایش قابل توجه فعالیت کولین استراز در گروه دیابتیک در مقایسه با گروه سالم مواجه شدیم. لونکِس و همکاران در سال ۲۰۰۶ افزایش فعالیت کولین استراز را در مبتلایان به دیابت نوع ۲ گزارش کردند که در مجموع با مطالعه اخیر هم خوانی دارد(۲۲).

در رابطه با هپسیدین، نِمس و همکاران در سال ۲۰۰۴ گزارش کردند که به دنبال شرایط التهابی مزمن، افزایش قابل توجه بیوسنتز اینترلوکین ها(بالاخص اینترلوکین-۶) توسط لنفوسیت های T و ماکروفاژها رخ داده و این اینترلوکین نقش اساسی در تحریک سلول های کبدی جهت بیوسنتز هپسیدین دارد(۲۳). در این مطالعه با افزایش معنی دار هپسیدین در گروه دیابتیک نسبت به گروه شاهد بودیم. مطالعات اندکی در رابطه با تغییرات هپسیدین در میتلایان به دیابت ملیتوس انجام گرفته است که می توان به مطالعه جیانگ و همکاران در سال ۲۰۱۱ اشاره کرد که افزایش میزان هپسیدین را به ترتیب در مبتلایان به دیابت آبستنی و دیابت نوع ۲ گزارش کرده و علت آن را به افزایش بیوسنتز اینترلوکین-۶ و اثر تحریکی بر روی کبد نسبت دادند(۲۴). از طرف دیگر کولاکسیز و همکاران در سال ۲۰۰۸ جزایر لانگرهانس را نیز همراه با کبد از منابع بیوسنتز هپسیدین گزارش نمودند که ممکن است به دنبال بروز آسیب جزایر لانگرهانس، هپسیدین به خون رها شود(۲۵). در این مطالعه از آن جائی که افزایش غلظت اینترلوکین-۶ در گروه دیابتیک مشاهده گردید، پس بر این اساس علت اصلی افزایش هپسیدین را می توان به افزایش میزان اینترلوکین-۶ نسبت داد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.4.126]

کورات و همکاران در سال ۲۰۰۶ ویسفاتین را به عنوان آدیپوکاین التهابی معرفی کرد که از بافت چربی ترشح شده و وارد خون می شود(۲۶). در این مطالعه افزایش معنی دار ویسفاتین در گروه دیابتیک نسبت به گروه کنترل مشاهده شد که با نتایج مطالعات ساندیپ و دوغرو در سال ۲۰۰۷ مطابقت دارد(۲۷). به علاوه این که اثر پیش التهابی و همبستگی مثبت ویسفاتین با مارکرهای التهابی معمول مثل اینترلوکین-۶ و پروتئین واکنشی-سی به اثبات رسیده است(۲۸). در مجموع افزایش ویسفاتین را در این مطالعه می توان به تخریب سلول های بتا و آزاد سازی از بافت چربی نسبت داد(۲۹). در رابطه با کاهش کلیه مارکرهای التهابی معمول و نوین متعاقب تجویز عصاره خالص علف مرغ با دوز ۴۵۰ میلی گرم می توان به نقش ضد التهابی این گیاه اشاه کرد به طوری که نقش ضد التهابی عصاره علف مرغ در مطالعات مختلفی گزارش شده است.

میانگین غلظت پلاسمایی ژلسولین در گروه کنترل مثبت کمتر از گروه کنترل منفی بود که وخامت رت های دیابتی را نسبت به کنترل منفی نشان می دهد. ختری و همکاران در سال ۲۰۱۴ کاهش غلظت پلاسمایی ژلسولین را در مبتلایان به دیابت ملیتوس گزارش کردند(۳۰). ضمناً نقش ژلسولین در تاخیر و ممانعت آپوپتوز در سلول های بتا گزارش شده است. از طرفی ژلسولین در اگزوسیتوز گرانول های انسولین شرکت می کند. در مجموع ژلسولین نقش بسیار مهمی در کارکرد سلول های بتا و بقای آن ها و ترشح هورمون انسولین دارد. در دیابت ملیتوس متعاقب عدم استفاده از گلوکز با کاهش توده بدن و کاتابولیسم پروتئین و افزایش تخریب و آسیب بافتی مواجه هستیم که این آسیب بافتی منجر به افزایش آزاد سازی اکتین از بافت ها به خون می شود. از آن جایی که نقش آسیب رسان اکتین بر بدن مشخص شده است از این رو ژلسولین در حذف و مهار اکتین شرکت کرده و در نتیجه غلظت ژلسولین در خون کاهش می یابد.

در مجموع این گونه می توان نتیجه گیری کرد که اولاً آسیب قلبی و درجه بالایی از التهاب در موش های رت دیابتی رخ داده و ثانیاً عصاره علف مرغ به طرز چشمگیری بر کاهش پارامترهای ذکر شده اثر گذار بوده و افزایش ژلسولین(به عنوان مارکر آسیب بافتی) متعاقب استفاده از دوز ۴۵۰ میلی گرم عصاره گیاه فوق رخ داده که نشاندهنده تاثیر این گیاه در کاهش آسیب بافتی ناشی از دیابت ملیتوس می باشد؛ و نهایتاً این که کاهش فعالیت آدنوزین دِآمیناز را در درجه اول می توان به سرکوب سیستم ایمنی ناشی از این عصاره(به ویژه T سل ها) و در درجه دوم می توان به تقاضای بالای غلظت آدنوزین جهت تسهیل ورودگلوکز به سلول نسبت داد.

در پایان این که هیچ گونه تضاد در منافع بین نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Ugarte M, Brown M, Hollywood KA, Cooper GJ, Bishop PN, Dunn WB. Metabolomic analysis of rat serum in streptozotocin-induced diabetes and after treatment with oral triethylenetetramine. Genome Med 2012;4:35. doi:10.1186/gm334.
2. Nayak BS, Roberts L. Relationship between inflammatory markers metabolic and anthropometric variables in the Caribbean type-2 diabetic patients with and without microvascular complications. J Inflam 2006;17:1-7. doi:10.1186/1476-9255-3-17.
3. Obrien PJ, Landt Y, Ladenson JH. Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in a cardiac troponin I immunoassay. Clin Chem 1997;43:2333-8. doi.org/10.1016/s0034-5288(98)90164-3.
4. Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction an overview. Heart Lung Circ 2007;16:71-82. doi.org/10.1016/j.hlc.2007.05.006.
5. Rasoulinejad M, Mousavi SJ, Abdollahi AR, Fattahi F, Sarbiaei A. Serum adenosine deaminase activity and c-reactive protein levels in patients with brucellosis. Iranian J Pathol 2009;4:113-7. doi:10.1.1.904.5457.
6. Nehler MR, Talor LM, Porter JM. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis: a review. J Card Surge 1997;5:559-67. doi:10.1345/aph.18457
7. Costford SR, Bajpeyi S, Pasarica M, Albarado DC, Thomas SC, Xie H, et al. Skeletal muscle NAMPT is Induced by

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.4.126]

exercise in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010;98:117-26. doi: 10.1152/ajpendo.00318.
8. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Oie E, Dahl A, Michelsen A, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis possible role in inflammation and plaque destabilization. Circulation 2007;115:972-80. doi:10.1161/circulationaha.106.665893
9. Young CL, Feierstein A, Southwick FS. Calcium regulation of actin filament capping and monomer binding by macrophage capping protein. J Bio Chem 1994; 269:13997-14002.
10. Smith DB, Janmey PA, Sherwoo JA, Howard RJ, Lind SE. Decreased plasma gelsolin levels in patients with Plasmodium falciparum malaria a consequence of hemolysis? Blood 1988;72:214-8.
11. Houghton PJ. Zarka R, Heras B, Hoult JR. Fixed oil of nigella sativa and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. Planta Med 1995;61: 33-6. doi:10.1055/s-2006-957994
12. Sydow G. A simplified quick method fordetermination of sialic acid in serum. Biomed Biochim Acta 1985;44:1721-3.
13. Manjunath S, Sakhare PM. Adenosine and adenosine receptors: Newer therapeutic perspective. Indian J Pharmacol 2009;41:97-105. doi:10.4103/0253-7613.55202.
14. Heseltine L, Webster JM, Taylor R. Adenosine effects upon insulin action on lipolysis and glucose transport in human adipocytes. Mol Cell Biochem 1995; 144:147-151.
15. Rutkiewicz J, Gorski J. On the role of insulin in regulation of adenosine deaminase activity in Rat tissues. FEBS Lett 1990;271:79-80. doi:org/10.1016/0014-5793 (90) 80376-T.
16. Bopp A, Bona KS, Belle LP, Moresco RN, Moretto MB. Syzygium cumini inhibits adenosine deaminase activity and reduces glucose levels in hyperglycemic patients. Funda Clin Pharmacol 2009;23:501-7. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00700.x.
17.Karthik D, Ravikumar S. A study on the protective effect of cynodon dactylon leaves extract in diabetic Rats. Biomed Environ Sci 2011;24:1909. doi:10.3967/0895-3988.2011.02.014.
18. Saravanan G, Ponmurugan P, Sathiyavathi M, Vadivukkarasi M, Sengottuvelu S. Cardioprotective activity of Amaranthus viridis linn effect on serum marker enzymes, cardiac troponin and antioxidant system in experimental myocardial infarcted Rats. Int J Cardiol 2013;165:494-8.
doi:10.1016/j.ijcard.2011.09.005.
19. Cooper BF, Sideraki V, Wilson DK, Dominguez DY, Clark SW, Quiocho FA, Rudolph FB. The role of divalent cations in structure and function of murine adenosine deaminase. Protein Sci 1997;6: 1031-7. doi:10.1002/pro.5560060509.
20. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:813-23. doi:org/10.2337/diacare.27.3.813.
21. Wolkmer P, Lopes STA, Franciscato C, Silva AS, Traesel, CK, Siqueira et al. Trypanosoma evansi cholinesterase activity in acutely infected Wistar rats. Exp Parasitol 2010;125:251-5. doi:10.1016/j.exppara.2010.01.024.
22. Lunkes G, Stefanello F, Sausen D, Morsch V, Schetinger MR, Gonçalves JF. Serum cholinesterase activity in diabetes and associated pathologies. Diabetes Res Clin Pract 2006;72:28-32. doi:10.1016/j.diabres. 2005.08.009.
23. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest 2004;113:1271-6. doi:10.1172/jci20945
24. Jiang F, Sun ZZ, Tang YT, Xu C, Jiao XY. Hepcidin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 2011;93:43-8.
doi:10.1016/j.diabres.2011.03.028.
25. Kulaksiz H, Fein E, Redecker P, Stremmel W, Adler G, et al. beta cells express a hepcidin iron uptake regulatory peptide. J Endocrinol 2008;197:241-9.
doi:10.1677/joe-07-0528.
26. Curat CA, Wegner V, Sengenes C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue increased accumulation in obesity

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.4.126]

and a source of resistin and visfatin. Diabetologia 2006;49:744-47. doi:10.1007/s00125-006-0173-z.
27. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Diabetes Res Clin Pract 2007;76:24-9. doi:10.1016/j.diabres.2006.07.031.
28. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno K. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. Clin Endocrinol 2007; 67:796-800. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02966.x.
29. Lopezbermejo A, Chicojulia B, Fernandezbalsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, et al. Serum visfatin increases with progressive beta cell deterioration. Am Diabetes As 2006;55:2871-5. doi:10.2337/db06-0259.
30. Khatri N, Sagar A, Peddada N, Choudhary V, Chopra BS, Garg V, et al. Plasma gelsolin levels decrease in diabetic state and increase upon treatment with F-actin depolymerizing versions of gelsolin. J Diabetes Res2014;152075. doi:10.1155/2014/152075.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.4.126]

Plasma Changes of some Biomarkers and Adenosine Deaminase Activity in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Rats Following Administration of Different doses of Pure Extract of Cynodon dactylon Rhizome

Digaleh F[1], Azimzadeh K[2]*

(Received: November 16, 2017 Accepted: April 22, 2018)

Abstract

Introduction: The aim of this study was to evaluate the changes of some biomarkers in streptozotocin-induced diabetic rats following the administration of pure extract of Cynodon dactylon.

Materials & Methods: In this study, after dividing 50 rats into five groups and induction of diabetes mellitus in four groups, pure extract of Cynodon dactylon was administered at 150, 300, and 450 mg/kg/day concentrations to three diabetic groups for three months. The positive control group (diabetic group without Cynodon dactylon administarion) along with negative control group (non-diabetic group) did not receive any extract. Afterwards, some biomarkers along with plasma adenosine deaminase (ADA) activity were assessed in all the groups.

Findings: The results showed a significant increase in all the inflammatory markers, including ADA Hcy, and cTnI ($P\leq0.01$) and a significant reduction in marker of tissue damage, gelsolin (GLS), ($P\leq0.01$) in the positive control group compared with the control group. We also found a significant decrease in these parameters ($P\leq0.01$) and a significant increase in marker of tissue damage (GLS) following the administration of 450 mg/kg of the extract compared to the positive control and negative control groups.

Discussion & Conclusions: It can be concluded that the extract of Cynodon dactylon, especially at the concentration of 450 mg/kg of body weight, can significantly reduce cardiovascular and inflammatory biomarkers and elevate GLS concentration in diabetic rats.

Keywords: Cynodon dactylon, Cardiovascular biomarkers, Inflammatory markers, Diabetes mellitus

1. Faculty of Veterinary Medicine, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran
2. Young Researcher and Elite Club, Urmia Branch, Islamic Azad University,Urmia, Iran
** Corresponding author Email:Kaclinpath@gmail.com*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.29252/sjimu.26.4.126]