

# ارزیابی اثرات محافظتی عصاره هیدروالکی تهیه شده از پوست گیاه کدو حلوائی (*Cucurbita moschata*) در مدل حیوانی کولیت اولسروز

نرگس فطرس<sup>۱</sup>، غلامرضا بهرامی<sup>۲</sup>، خدابخش رشیدی<sup>۳</sup>، میلاد کیارستمی<sup>۱</sup>، محمدحسین فرزایی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup>کمپته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، <sup>۲</sup>مرکز تحقیقات چربی‌ها و روغن‌ها، پژوهشکده فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، <sup>۳</sup>مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۹/۱۱/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۸/۲۲

## چکیده

**زمینه و هدف:** کولیت اولسروز یک بیماری التهابی روده بزرگ است که درمان نمی‌شود، اما علایم آن را می‌توان کنترل کرد. در طب سنتی برای درمان اساسی بیماری کولیت، لازم است که ابتدا جلوی ریزش این ماده غیرطبیعی به روده‌ها گرفته شود. کدو حلوائی، با نام علمی *Cucurbita moschata* از خانواده Cucurbitaceae دارای خواص ترمیم‌کنندگی زخم و همچنین خواص ضدالتهابی می‌باشد. در همین راستا، مطالعه حاضر با هدف تعیین و ارزیابی اثرات محافظتی عصاره هیدروالکی تهیه شده از پوست گیاه کدو حلوائی در مدل حیوانی کولیت اولسروز انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۹ انجام شد، جهت عصاره‌گیری از پوست میوه کدو حلوائی، مقدار ۱۵۰ گرم از پوست خشک و خرد شده میوه به پرکولاتور شیشه‌ای منتقل و با استفاده از حلال آب و اتانول به نسبت ۷۰:۳۰ طی سه مرحله عصاره‌گیری شد. تعداد ۳۶ سرموش صحرایی تهیه و به طور تصادفی در ۶ گروه (هر گروه ۶ موش) تقسیم‌بندی شدند. به منظور القای کولیت از اسیداستیک ۴٪ استفاده جهت بررسی اثرات عصاره به دست آمده از پوست کدو حلوائی، این عصاره به صورت گاوژ در ۳ دوز و به مدت ۶ روز به موش‌ها تجویز گردید. در نهایت، موش‌های مورد مطالعه از نظر تغییرات ماکروسکوپی و مطالعات بافت‌شناسی مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** در بررسی‌های ماکروسکوپی کولون در بین گروه‌های مختلف، در گروه سالم مخاط کولون کاملاً نرمال بود. در گروه کنترل منفی، عوارضی از قبیل: زخم، چسبندگی، ضخیم شدن دیواره روده و التهاب شدید مشاهده شد. در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره در ۳ دوز، کاهش التهابات و بهبود زخم در موش‌های مبتلا به کولیت مشاهده شد که بهترین نتیجه مربوط به دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد. در این روش درمانی عصاره پوست گیاه کدو حلوائی به صورت وابسته به دوز اثرات چشم‌گیری در القای بهبودی در کولیت القا شده به وسیله اسیداستیک در موش نشان داد ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** از آنجایی عوارض ناشی از القای کولیت در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره پوست کدو حلوائی در مقایسه با گروه کنترل به خصوص در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد، نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند زمینه‌ساز پژوهش‌های کارآزمایی بالینی در رابطه با بیماری کولیت اولسروز و به عنوان یک داروی مکملی در کنار سایر روش‌های درمانی به کار گرفته شود.

**واژه‌های کلیدی:** کولیت اولسروز، طب سنتی، گیاهان دارویی، کدو حلوائی

\*نویسنده مسول: محمدحسین فرزایی، کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، مرکز تحقیقات علوم دارویی

Email: mh.farzaei@gmail.com

## مقدمه

کولیت اولسروز (Ulcerative colitis) یک بیماری التهابی روده بزرگ (کولون) است که درمان نمی‌شود، اما علائم آن را می‌توان کنترل کرد. این بیماری التهابی باعث التهاب و زخم روده بزرگ می‌شود. این التهاب باعث زخمی شدن روده شده که به نام اولسر (زخم) خوانده می‌شود. این زخم باعث خون‌ریزی روده می‌شود و با هضم غذا تداخل دارد. علائم این بیماری التهابی عبارت است از اجابت مزاج مکرر، اسهال خونی و درد شکم. بیماری کولیت اولسروز دارای درجات و انواع مختلفی است، علائم و شدت آن در دوره‌های مختلف زمانی تغییر می‌کند. علائم بیماری ممکن است در یک دوره کاهش یافته و حتی ناپدید و غیر فعال شود که به آن حالت خاموشی بیماری گفته می‌شود و در دوره دیگر فعال شده و با شدت گرفتن علائم شعله‌ور شود (۱).

قابل قبول‌ترین نظریه در مورد اتیولوژی این بیماری ترکیبی از عواملی هم‌چون به هم خوردن تنظیم سیستم ایمنی، فاکتورهای غیرطبیعی در دستگاه گوارش شامل؛ میکروارگانیزم‌ها، اکسیداتیواسترس، TNF- $\alpha$  و وجود نقص در سد مخاطی دستگاه گوارش را در ایجاد این بیماری دخیل می‌داند (۲ و ۳).

آمینوسالیسیلات‌ها و کورتیکواستروئیدها به عنوان درمان‌های استاندارد خط اول برای درمان کولیت اولسراتیو شناخته شده‌اند (۴ و ۵) و عوامل دیگری نیز هم‌چون داروهای ضد TNF- $\alpha$  (۶)، آنتی‌بیوتیک‌ها (۷)، پروبیوتیک‌ها (۸) و تنظیم‌کننده‌های

سیستم ایمنی نیز در القای بهبود در این بیماری و جلوگیری از عود بیماری مؤثر بوده‌اند (۹).

گیاه کدو حلوائی گیاهی یک ساله، علفی و خوابیده روی زمین است، ساقه‌ای به طول ۵-۴ دارد و موسم گل‌دهی آن معمولاً اردیبهشت و خرداد است (۱۰). از بخش‌های مورد استفاده گیاه می‌توان به میوه آن که به صورت خام یا پخته یا مربا مصرف خوراکی دارد، اشاره کرد. همچنین دانه‌های میوه گیاه به صورت خام یا بوداده مصرف می‌شود و در طب سنتی نیز از میوه و بخش‌های مختلف گیاه استفاده‌های مختلفی به عمل می‌آید (۱۱).

علی‌رغم کشف داروهای جدید در زمینه بیماری کولیت، هنوز درمان قطعی جهت این بیماری وجود ندارد و این داروها نمی‌توانند مانع از عود بیماری شوند. با توجه به این که این گیاه کاربردهای گوناگونی در درمان زخم، رفع التهابات، درمان دیابت، افزایش سطح پلاسمایی انسولین، رفع خستگی و کاهش سطح کلسترول و تری‌گلیسرید دارد (۱۲-۱۶). لذا هدف از مطالعه تعیین و بررسی اثرات محافظتی و ضد التهابی عصاره پوست میوه این گیاه می‌باشد و همچنین از آنجایی که تا کنون هیچ‌گونه مطالعه‌ای بر روی اثرات مفید گیاه در کولیت اولسراتیو صورت نگرفته است، در این مطالعه اثر بخشی عصاره هیدروالکی پوست میوه کدو حلوائی در درمان کولیت اولسراتیو مورد بررسی قرار گرفت.

## روش بررسی

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۹ انجام شد، تعداد ۳۶ سر موش صحرایی (رت) از حیوان‌خانه دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تهیه شد. موش‌ها پس خریداری در شرایط مناسب از نظر دمایی (۲۸-۲۳ درجه سانتی‌گراد) و همچنین سیکل روشنایی و تاریکی به صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. لازم به ذکر است آب و غذای کافی در طول مدت مطالعه در اختیار موش‌ها قرار گرفته و قفس موش‌ها نیز هفته‌ای ۲ بار تمیز شده و از نظر سایر آلودگی‌های احتمالی مورد بررسی قرار گرفت. در ادامه موش‌ها به طور تصادفی در ۶ گروه (هر گروه ۶ موش) به شرح زیر تقسیم‌بندی شدند؛ نرمال (دریافت کننده آب مقطر)، کنترل منفی (القای کولیت اولسروز با استیک اسید بدون دریافت درمان)، کنترل مثبت (القای کولیت اولسروز با استیک اسید و تحت درمان با داروی استاندارد سولفاسالازین)، تحت درمان با عصاره پوست کدو حلوایی با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تحت درمان با عصاره پوست کدو حلوایی با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و تحت درمان با عصاره پوست کدو حلوایی با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم.

به منظور ارزیابی اثرات محافظتی عصاره هیدروالکی تهیه شده از پوست گیاه کدو حلوایی (*Cucurbita moschata*) در مدل حیوانی کولیت اولسروز، در ابتدا گیاه کدو حلوایی از بازار تهیه و از پوست آن عصاره‌گیری انجام شد و در ادامه، عصاره

هیدروالکی آن به دست آمد. سپس مدل حیوانی بیماری کولیت اولسروز به وسیله استیک اسید القا شد. در مرحله بعد اثرات محافظتی عصاره پوست گیاه کدو حلوایی با استفاده از روش ماکروسکوپی و میکروسکوپی مورد سنجش قرار گرفت.

در مطالعه حاضر، به منظور آماده سازی گیاه کدو حلوایی، پوست کدو حلوایی به ضخامت حدود ۳ میلی‌متر بریده شده و در دمای اتاق و در سایه تا زمان خشک شدن در معرض عبور جریان هوا قرار گرفت. در نهایت، پوست‌های جدا شده در اندازه‌های مناسب جهت انجام عصاره‌گیری به خوبی خرد شد.

سپس به منظور عصاره‌گیری از پوست میوه کدو حلوایی، مقدار ۱۵۰ گرم از پوست خشک و خرد شده میوه جهت عصاره‌گیری به پرکولاتور شیشه‌ای منتقل شده و با استفاده از حلال آب و اتانول به نسبت ۳۰:۷۰ طی سه مرحله عصاره‌گیری شد. در ادامه عصاره استخراج شده جهت انجام عمل تغلیظ، به دستگاه روتاری منتقل و در دمای اتاق تحت خلا تغلیظ و در ادامه به کریستالیزور منتقل گردید و تا زمان خشک شدن به صورت کامل، در زیر هود نگهداری شد.

به منظور القای کولیت در گروه‌های مورد مطالعه از اسیداستیک ۴ درصد استفاده شد. به این منظور، موش‌ها در ابتدا با استفاده از کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) که به صورت داخل صفاقی تزریق شد، بیهوش شدند. غذای کلیه موش‌ها ۲۴ ساعت قبل از

نگهداری شد. سپس جهت بررسی‌های هیستوپاتولوژیک، به وسیله متخصص پاتولوژی، از بافت‌های جدا شده برش‌های بسیار نازک و با دقت بالا تهیه شده و با میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت. پارامترهای مورد بررسی در ارزیابی ماکروسکوپیک شامل؛ موارد زخم‌های مخاطی، ضخیم‌شدگی بافت کولون، خون‌ریزی مخاطی، ارتشاحات سلول‌های التهابی و در نهایت افزایش وزن توده کولونی ملتهب شده بود.

ارزیابی تغییرات هیستوپاتولوژی و میکروسکوپیک نیز بر اساس معیار شدت زخم ناشی از کولیت براساس مشاهده میکروسکوپی کولون در گروه‌های مورد مطالعه، به وسیله متخصص پاتولوژی انجام شد. میزان اثربخشی دوزهای مختلف عصاره به دست آمده از گیاه کدو حلوائی، در مقایسه با داروی استاندارد و گروه کنترل با استفاده از تعیین (انحراف معیار  $\pm$  میانگین) و بررسی تفاوت‌های آماری با روش آماری آنالیز واریانس به وسیله نرم‌افزار پروبیت مورد سنجش قرار گرفت.

جدول ۱: سیستم امتیاز دهی شدت کولیت

امتیاز	شدت کولیت
۰	بدون زخم، بدون التهاب
۱	بدون زخم، پرخونی موضعی
۲	زخم بدون پرخونی
۳	زخم و التهاب در یک سمت
۴	زخم بیشتر از ۲ سانتی متر
۵	زخم و التهاب در ۲ یا چند محل

القای کولیت برداشته شده و در این مدت تنها دسترسی به آب داشتند. بعد از گذشت مدت زمان ۲۴ ساعت، موش‌ها بیهوش شده و پس از آن به سمت راست خوابانده شدند و مقدار ۱ سی سی استیک اسید ۴ درصد به صورت داخل رکتال به وسیله سرنگ انما به آن‌ها تجویز شد. بعد از تزریق استیک اسید حیوانات در وضعیت به پشت خوابیده با زاویه ۳۰-۱۵ درجه قرار داده شدند تا از نشت محلول تزریق شده به خارج جلوگیری شود. سه روز پس از القای کولیت، حیوانات به وسیله اتر بیهوش شدند و پس از آن به دقت مورد تشریح قرار گرفتند و کولون آن‌ها به آرامی خارج شد.

جهت بررسی اثرات عصاره به دست آمده از پوست کدو حلوائی، این عصاره به صورت خوراکی (گاواژ) و در ۳ دوز ۱۰۰، ۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت زمان کلی ۶ روز (۳ روز قبل از القای کولیت و ۳ روز بعد از القای کولیت) به موش‌ها در ساعاتی مشخص تجویز گردید. لازم به ذکر است داروی سولفاسالازین نیز به عنوان گروه کنترل مثبت به همین شیوه به گروه مورد مطالعه تجویز شد. در طول مدت مطالعه، موش‌ها آب و غذای استاندارد را به عنوان رژیم غذایی خود دریافت کردند.

در آخرین روز از طول مدت مطالعه در گروه‌های مورد بررسی، نمونه‌ها از بافت کولون به طول ۵ سانتی‌متر جدا شد. در ادامه قطعات کولون جدا شده به منظور انجام بررسی‌های هیستوپاتولوژیک در ۱۱ میلی‌لیتر فرمالین ۱۱ درصد به عنوان فیکساتور

## یافته‌ها

در بررسی‌های ماکروسکوپیک کولون در بین گروه‌های مختلف، نتایج به دست آمده به شرح زیر می‌باشد؛ در گروه سالم مخاط کولون کاملاً نرمال بود.

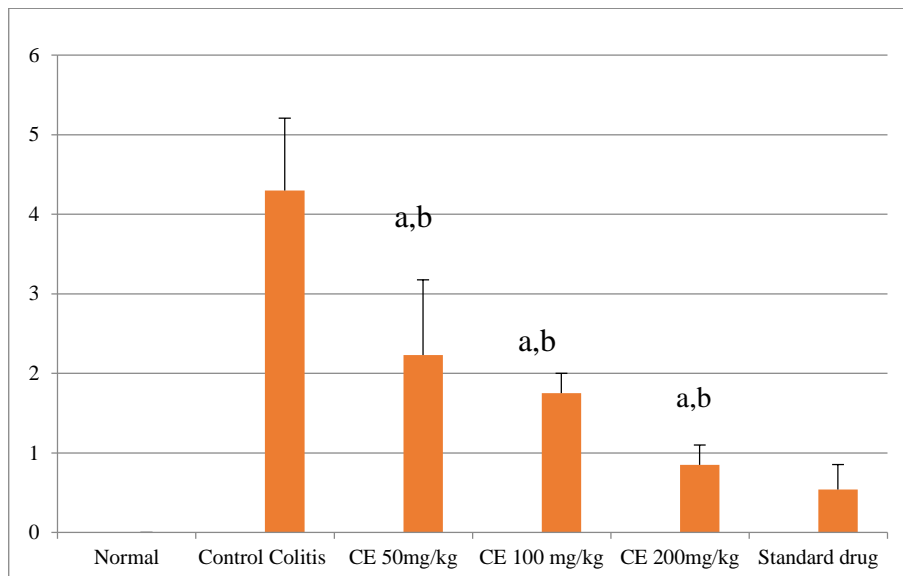
در گروه کنترل منفی که در آن استیک اسید ۴ درصد به صورت داخل رکتال تجویز شد، عوارضی از قبیل؛ زخم، چسبندگی، ضخیم شدن دیواره روده و التهاب شدید مشاهده شد.

در بررسی‌های انجام شده در گروه‌های دریافت کننده عصاره کدوخلوایی در ۳ دوز ۱۰۰، ۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، کاهش التهابات و بهبود

زخم در موش‌های مبتلا به کولیت در گروه‌های دریافت کننده مشاهده شد که بهترین نتیجه مربوط به گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد.

نتایج به دست آمده مربوط به بررسی‌های ماکروسکوپیک کولون در بین گروه‌های مختلف در نمودار ۱ نشان داده شده است.

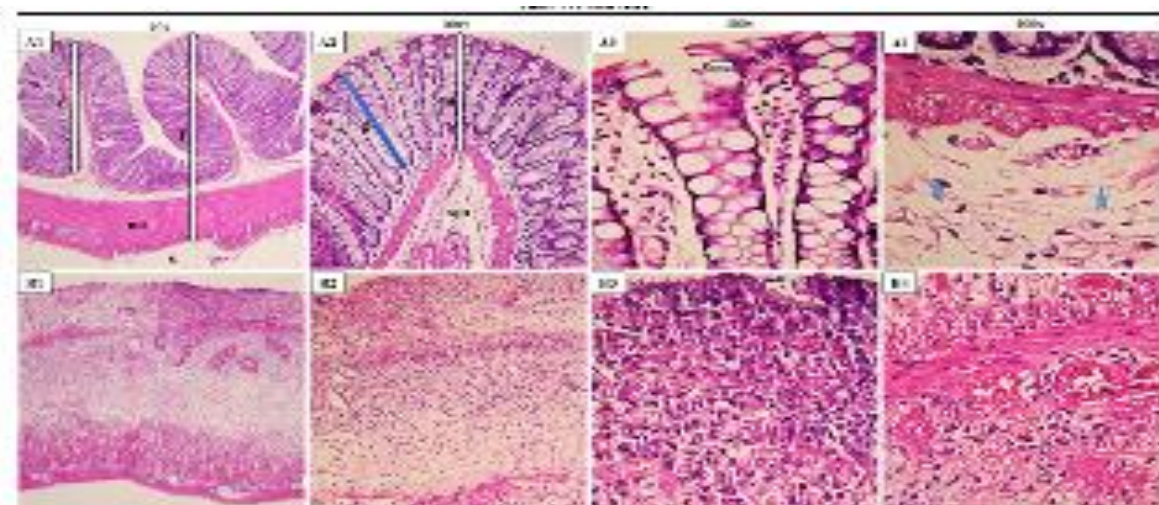
نتایج به دست آمده از پژوهش‌های میکروسکوپیک نیز که به صورت پژوهشی‌های بافت‌شناسی و از طریق رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین انجام شد، در شکل‌های ۲ و ۳ نشان داده شده است.



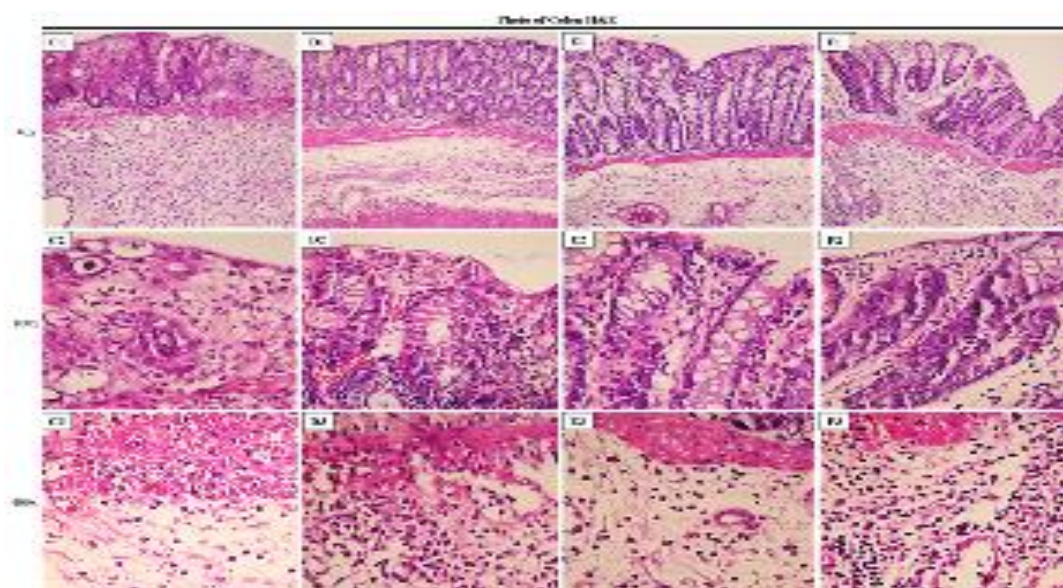
نمودار ۱: اسکور اولسر در گروه‌های مختلف مبتلا به کولیت اولسروز دریافت کننده عصاره گیاه کدوخلوایی

a: از لحاظ آماری معنی داری نسبت به گروه کنترل یا IBD ( $p < 0.05$ )

b: از لحاظ آماری معنی داری نسبت به گروه نرمال ( $p < 0.05$ )



**تصاویر ۱: هیستوپاتولوژی کولون (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین):** ساختمان طبیعی بافت‌شناسی کولون از قبیل دیواره (T)، چین (f)، طبقه عضلانی (sm)، لایه سروزی (s)، مخاط (m)، غدد لیبرکهن (g)، زیرمخاطب (ms)، بافت پوششی استوانه‌ای ساده (e) و بافت همبند زیر مخاط (ستاره)، در موش‌های سالم (A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>) مشخص هستند. در گروه بدون درمان ساختار بافت‌شناسی روده به هم ریخته، چین‌ها از بین رفته، بافت پوششی کنده شده، غدد لیبرکهن نامشخص، افزایش سلول‌های التهابی و خونی در مخاط و زیر مخاط مشاهده می‌گردد (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>).



**تصاویر ۲: هیستوپاتولوژی کولون (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین):** در گروه درمان دریافت کننده عصاره با دوز (۵۰) بافت روده به صورت ناچیزی بهبود یافته بود به طوری که بافت پوششی و در بعضی موارد غدد لیبرکهن مشاهده شد (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>). ترمیم بافت روده در گروه درمان با دوز (۱۰۰) در مقایسه با گروه دریافت کننده عصاره با دوز (۵۰) از وضعیت بهتری برخوردار بوده به طوری که چین‌ها، بافت پوششی نواری، غدد مشخص و تجمعات سلول‌های التهابی و خونی کاهش یافت (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>). در گروه‌های دریافت کننده عصاره با دوز (۲۰۰) (E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>) و داروی استاندارد (F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>). ضرایعات بافتی کمتری دیده شده و اکثر قسمت‌های مختلف بافت روده همانند موش‌های سالم مشخص هستند.

## بحث

گیاه کدو حلوائی یک گیاه یک ساله و همراه با ساقه هایی به طول ۵-۸ متر می باشد که معمولاً به صورت خام یا پخته مصرف خوراکی دارد و همچنین در طب سنتی و طب مردمی از میوه و سایر بخش های گیاه استفاده های مختلفی به عمل می آید (۱۱). مطالعه حاضر با هدف تعیین و ارزیابی اثرات محافظتی عصاره هیدروالکلی تهیه شده از پوست گیاه کدو حلوائی در مدل حیوانی کولیت اولسروز انجام شد.

اختلالات عملکردی روده مجموعه ای از اختلالات گوارشی با علایم متناسب به نواحی میانی و تحتانی دستگاه گوارش می باشد. بیماری های کرون و کولیت روده شریاطی است که باعث التهاب و زخم شدن لایه داخلی راست روده و کولون می شود. این حالت در حقیقت واکنش بدن به آسیب یا جراحت وارد شده به این عضو است و می تواند باعث قرمز شدن، ورم روده، دردناک شدن این ناحیه شود (۱۷). کولیت اولسروز (Ulcerative colitis) یک بیماری التهابی روده بزرگ است که درمان نمی شود، اما علایم آن را می توان کنترل کرد. این بیماری التهابی باعث التهاب و زخم روده بزرگ می شود. این التهاب باعث زخمی شدن روده شده که به نام اولسر (زخم) خوانده می شود. این زخم باعث خونریزی روده می گردد و با هضم غذا تداخل دارد (۱۸). به منظور مدیریت پزشکی کولیت اولسراتیو، روش های مختلفی وجود داشته که بر حسب میزان پیشروی بیماری، می توان از روش متناسب با روند بیماری استفاده کرد.

برای درمان اساسی بیماری کولیت که هدف اصلی در طب سنتی ایران است، لازم است که ابتدا جلوی ریزش این ماده غیرطبیعی به روده ها گرفته شود. موادی که از تولید و ریزش این صفرای غیرطبیعی جلوگیری می کنند، مواد ترش مزه مانند رب میوه هایی مثل: سیب، غوره، انار، به و ریواس است که از طرفی باعث تقویت اعضاء هم می شوند؛ اما از آنجایی که از برخورد مواد ترش با زخم حس درد تشدید می شود، فقط در مواردی که احتمال عفونی شدن زخم ها وجود داشته باشد از این مواد استفاده می شود (۱۹).

پژوهش های متعددی اثرات درمانی مختلف گیاه کدو حلوائی را تأیید می کند. در مطالعه ای که به وسیله نوبرانی و همکاران بر روی گیاه کدو حلوائی صورت گرفت نشان داد که عصاره میوه کدو حلوائی دارای اثرات ترمیم کنندگی زخم سوختگی در مدل حیوانی بوده باعث افزایش جمع شدن زخم می شود (۲۰). به علاوه در مطالعه ای که بع وسیله لی جی و همکاران بر روی گیاه کدو حلوائی صورت گرفت نشان داد که لیگنان استخراج شده از ساقه کدو حلوائی به نام دی هیدرودی کونینفریل الکل دارای اثرات مهاری بر تولید سایتوکاین های پیش التهابی می باشد (۲۱). همچنین مطالعه ای که به وسیله نوشین نقش و همکاران بر روی یک نانو ترکیب گیاهی جدید از کدو حلوائی انجام شد، نشان داد که نانو ذرات نقره عصاره هیدرواتانولی میوه کدو حلوائی دارای

بو تیرات در موش‌های مبتلا به کولیت القا شده انجام شد، نتایج حاصله نشان داد که این ترکیب درمانی باعث کاهش شدت اثر کولیت در موش‌های مورد آزمایش می‌شود (۲۴).

در مطالعه تنیده و همکاران نشان داده شد که، عصاره علف چای در دو فرم خوراکی و انما از طریق کاهش فعالیت MDA اثرات درمانی بهتری روی بافت رت‌هایی که کولیت در آن‌ها ایجاد شده بود، داشتند. در فرم انما، ژل ۲۰ درصد اثر بهتری نسبت به ژل ۱۰ درصد نشان داد. در فرم خوراکی نیز با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر درمانی بهتری مشاهده گردید (۲۵).

در مطالعه‌ای که به وسیله تخشید و همکاران بر روی تأثیر سیلی مارین بر کولیت القاء شده به وسیله اسیداستیک در موش‌های صحرایی انجام شد، نشان داده شد که سیلی مارین در دو مقدار ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، موجب کاهش آسیب‌های ماکروسکوپی گردید. مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سیلی مارین میزان آسیب‌های میکروسکوپی و شدت التهاب را نیز کاهش داد، در صورتی که مقدار ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم سیلی مارین تأثیری بر کاهش آسیب کربیت و شدت التهاب نداشت (۲۶).

در مطالعه‌ای که به وسیله معینیان و همکاران با هدف بررسی تأثیر مفید ترکیب بوتیرات، لاکتوباسیلوس کازی و ال-کارنیتین در مدل کولیت موش صحرایی انجام شد، نشان داده شد که درمان

اثرات سینرژیستی برای ترمیم زخم ناشی از سوختگی در موش‌های صحرایی آلبینو می‌باشد (۲۲). در همین راستا و با توجه به اهمیت یافتن روشی نوین به منظور درمان یا مدیریت بیماری کولیت اولسروز، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی اثرات محافظتی عصاره هیدروالکی تهیه شده از پوست گیاه کدو حلوایی (*Cucurbita moschata*) در مدل حیوانی کولیت اولسروز انجام شد. نتایج حاصل نشان داد که استفاده از عصاره مذکور در گروه‌های مورد مطالعه در مقایسه با گروه کنترل، سبب کاهش التهابات و بهبود زخم در موش‌های مبتلا به کولیت در گروه‌های دریافت کننده شده است و بهترین نتیجه مربوط به گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد. در همین راستا و به منظور تأیید نتایج به دست آمده می‌توان به پژوهش‌های مشابه انجام شده اشاره کرد.

در مطالعه‌ای که به وسیله سپهرمنش و همکاران انجام شد، به اثرات درمانی محافظتی گونه *sempervirens* بر روی کولیت القا شده به وسیله استیک اسید در موش صحرایی نر پرداخته شد. در این مطالعه ژل حاوی ۰/۵ و ۱ درصد از عصاره هیدروالکی گیاه بعد از دوره درمانی دارای اثر معنی‌داری در بهبودی زخم ایجاد شده در کولون رت داشت (۲۳).

در مطالعه‌ای که به وسیله غلامی و همکاران به روی اثرات درمانی میوه گیاه سقز در ترکیب با



ترکیبی، اثر مفیدی در کاهش کولیت در مقایسه با گروه شاهد نشان داد. اگرچه مونوتراپی‌ها در بهبود مارکرهای کولیت نیز مؤثر بودند، اما درمان ترکیبی در بهبود مارکرهای استرس اکسیداتیو روده بزرگ از جمله؛ (FRAP)، (TBARS) و (MPO) بسیار بهتر بود. به علاوه پژوهش‌های آن‌ها نشان داد ترکیب حاضر مخلوط مناسبی برای کنترل کولیت تجربی است و باید در شرایط بالینی سه بار آزمایش شود (۲۷).

در مطالعه‌ای که به وسیله عبدالغفاری و همکاران با هدف مطالعه اثرات توکریوم با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی در یک مدل آزمایشی کولیت انجام شد، نشان داده شد که گیاه توکریوم در همه دوزها باعث بهبود آسیب‌های ماکروسکوپی و بافت‌شناسی موش‌های کولیتی می‌شود. به علاوه گیاه توکریوم فعالیت MPO روده بزرگ و غلظت پراکسیدهای لیپید سلولی، TNF-alpha و IL-1beta را کاهش داد. همچنین با افزایش هم‌زمان ارزش FRAP در موش‌های کولیت، نتیجه گرفته می‌شود که اثرات مفید شوکریم در کولیت تجربی از طریق پتانسیل‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آن ایجاد می‌شود. معاینه این داروی گیاهی در بیماران مبتلا به IBD به عنوان یک مکمل بیشتر پتانسیل توکریوم را نشان می‌دهد (۲۸).

با توجه به نتایج میکروسکوپی و ماکروسکوپی به دست آمده از مطالعه حاضر، از آنجایی عوارض ناشی از القای کولیت در گروه‌های

دریافت کننده عصاره پوست کدو حلواپی در مقایسه با گروه کنترل به خصوص در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد، نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند زمینه‌ساز پژوهش‌های کاربردی‌تر و پژوهش‌های کارآزمایی بالینی در رابطه با بیماری کولیت اولسروز و یا به عنوان یک داروی مکملی در کنار سایر روش‌های درمانی به کار گرفته شود.

با وجود محدودیت‌هایی از قبیل کمبود گیاه کدو حلواپی در برخی فصول، نیازمندی به وسایل و مواد آزمایشگاهی مورد نیاز بررسی سطح سرمی فاکتورهای پاتولوژیک ارزشمند در کولیت القا شده در موش صحرایی درمان شده با عصاره کدو حلواپی و یافتن مکانیسم‌های مرتبط با اثربخشی گیاه کدو حلواپی در درمان کولیت اولسراتیو پیشنهاد می‌گردد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج میکروسکوپی و ماکروسکوپی به دست آمده از مطالعه حاضر، از آن جا که عوارض ناشی از القای کولیت در گروه‌های دریافت کننده عصاره پوست کدو حلواپی در مقایسه با گروه کنترل به خصوص در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد، نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند زمینه‌ساز پژوهش‌های کاربردی‌تر و بررسی‌های کارآزمایی

بالینی در رابطه با بیماری کولیت اولسروز و یا به عنوان یک داروی مکملی در کنار سایر روش‌های درمانی به کار گرفته شود.

#### **تقدیر و تشکر**

این مقاله حاصل پایان نامه دکتری حرفه‌ای دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد اخلاق IR.KUMS.REC.1398.722 می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان بر خود لازم می‌دانند تا از زحمات کلیه عزیزانی که در این پژوهش همکاری کرده‌اند، تقدیر و تشکر نمایند.

**REFERENCE**

1. Gore RM, Balthazar EJ, Ghahremani GG, Miller FH. CT features of ulcerative colitis and Crohn's disease. *AJR American Journal of roentgenology* 1996;167(1):3-15.
2. Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflammatory Bowel Diseases* 2006; 12(11): 1068-83.
3. Jahanshahi G, Motavasel V, Rezaie A, Hashtroudi AA, Daryani NE, Abdollahi M. Alterations in antioxidant power and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in saliva of patients with inflammatory bowel diseases. *Digestive Diseases and Sciences* 2004; 49(11-12): 1752-7.
4. Travis S. The management of mild to severe acute ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2004; 20: 88-92.
5. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2009; 54(6):1157-70.
6. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Meta-Analysis technique confirms the effectiveness of anti-TNF-alpha in the management of active ulcerative colitis when administered in combination with corticosteroids. *Medical Science Monitor* 2007; 13(7): 113-8.
7. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of antibiotic therapy for active ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2007; 52(11): 2920-5.
8. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of the benefit of probiotics in maintaining remission of human ulcerative colitis: evidence for prevention of disease relapse and maintenance of remission. *Archives of Medical Science* 2008; 4(2): 185.
9. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000478.
10. Zargari A. Medicinal herbs. Tehran: Institute of Printing and Publishing, University of Tehran; 2011; 403-6.
11. Mozafarian V. Recognition of herbs and aromatic plants of Iran. Pharhang Moaser Publisher; 2012; 57-8.
12. Lee J, Kim D, Choi J, Choi H, Ryu JH, Jeong J, Park EJ, Kim SH, Kim S. Dehydrodiconiferyl alcohol isolated from *Cucurbita moschata* shows anti-adipogenic and anti-lipogenic effects in 3T3-L1 cells and primary mouse embryonic fibroblasts. *J Biol Chem* 2012; 287(12): 8839-51.
13. Wang SY, Huang WC, Liu CC, Wang MF, Ho CS, Huang WP, et al. Pumpkin (*Cucurbita moschata*) fruit extract improves physical fatigue and exercise performance in mice. *Molecules* 2012; 17(10): 11864-76.
14. Jin H, Zhang YJ, Xiang JX, Zhu LY, Chen P, Li J, Yao HY. Studies on the extraction of pumpkin components and their biological effects on blood glucose of diabetic mice. *J Food Drug Anal* 2013; 21(2): 184-9.
15. Noubarani M, Hoseini S, Darvishi S, Mostafavi E. Evaluation of *cucurbita moschata* effect on experimental full-thickness wound healing in rat. *Research in Pharmaceutical Sciences* 2012; 7(5): S828
16. Noor Aziah AA, Komathi CA. Physicochemical and functional properties of peeled and unpeeled pumpkin flour. *J Food Sci* 2009; 74(7): S328-33.
17. Argollo MC, Kotze PG, Spinelli A, Gomes TNF, Danese S. The impact of biologics in surgical outcomes in ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 32-33: 79-87.
18. Luo H, Sun Y, Li Y, Lv H, Sheng L, Wang L, et al. Perceived stress and inappropriate coping behaviors associated with poorer quality of life and prognosis in patients with ulcerative colitis. *J Psychosom Res* 2018; 113: 66-71.
19. Arzani MA. Teb akbari. 2<sup>nd</sup> ED. Ghom: Jalal aldin publication; 2009; 770-6.
20. Bahramsoltani R, Farzaei MH, Abdolghaffari AM, Rahimi R, Samadi N, Heidari M, et al. Evaluation of phytochemicals, antioxidant and burn wound healing activities of *Cucurbita moschata* Duchesne fruit peel. *Iran J Basic Med Sci* 2017; 20: 798-805.
21. Lee J, Kim D, Choi J, Choi H, Ryu JH, Jeong J, et al. Dehydrodiconiferyl Alcohol Isolated from *Cucurbita moschata* Shows Anti-adipogenic and Anti-lipogenic Effects in 3T3-L1 Cells and primary mouse embryonic fibroblasts. *J Biol Chem* 2012; 287(12): 8839-51.
22. Naghsh N, Aboutalebi F, Karam Seychani S. Designing a new nano-plant composite of *cucurbita pepo* for wound repair of skin in male albino mice: a new nano approach for skin repair. *J Fasa Univ Med Sci* 2013; 3(1): 27-33.

23. Sepehrimanesh M, Samimi N, Koohi-Hosseiniabadi O, Mokhtari M, Amiri-Zadeh S, Farjam M. Effects of *Cupressus sempervirens* extract on the healing of acetic acid-induced ulcerative colitis in rat. *J Coloproctology* 2018; 38(4): 309–13 .
24. Gholami M, Ghasemi-Niri SF, Maqbool F, Baeeri M, Memariani Z, Pousti I, et al. Experimental and Pathological study of *Pistacia atlantica* , butyrate, *Lactobacillus casei* and their combination on rat ulcerative colitis model. *Pathol Res Pract* 2016; 212(6): 500–8 .
25. Tanideh N, Nematollahi SL, Hosseini SV, Hosseinzadeh M, Mehrabani D, Safarpour A, et al. The healing effect of hydroalcoholic extract of *hypericum perforatum* on acetic acid-induced ulcerative colitis in male rats. *Journal of Fasa University of Medical Sciences* 2017; 6(4): 530-7.
26. Takhshid M, Rosta A, Tavasouli A, Khabaz Z. Protective effects of silymarin on acetic acid – induced colitis in rats. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2011; 21(84): 53-61.
27. Moeinian M. Beneficial effect of butyrate, *Lactobacillus casei* and L-carnitine combination in preference to each in experimental colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(31): 10876 .
28. Abdolghaffari AH, Baghaei A, Moayer F, Esmaily H, Baeeri M, Monsef-Esfahani HR, et al. On the benefit of *Teucrium* in murine colitis through improvement of toxic inflammatory mediators. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29(4):287–95.

# Evaluation of Protective Effects of Hydroalcoholic Extract Obtained from *Cucurbita moschata* Skin in Animal Model of Ulcerative Colitis

Fitras N<sup>1</sup>, Bahrami GH<sup>2,3</sup>, Rashidi KH<sup>2</sup>, Kiarostami M<sup>1</sup>, Farzaei MH<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Student Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran, <sup>2</sup>Adipose tissue and Oils Research Center, Health Technology Research Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran, <sup>3</sup>Pharmaceutical Sciences Research Center, Health Research Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Received: 01 Feb 2021 Accepted: 13 Nov 2021

## Abstract:

**Background & aim:** Ulcerative colitis is an inflammatory disease of the large intestine that cannot be treated, but its symptoms can be controlled. In traditional medicine, for the basic treatment of colitis, it is necessary to first prevent this abnormal substance from leaking into the intestines. Pumpkin, scientifically known as *Cucurbita moschata* from the Cucurbitaceae family, has wound healing as well as anti-inflammatory properties. In this regard, the aim of the present study was to determine and evaluate the protective effects of hydroalcoholic extract prepared from the skin of the pumpkin plant in an animal model of ulcerative colitis.

**Methods:** In the present experimental study conducted in 2020, for extraction from the skin of the squash fruit, 150 g of the dried and crushed skin of the fruit was transferred to a glass percolator and using a solvent of water and ethanol in a ratio of 70 30: Extracted in three stages. 36 field rats were prepared and randomly divided into 6 groups (6 mice in each group). In order to induce colitis, 4% acetic acid was used to evaluate the effects of the extract obtained from pumpkin skin, this extract was administered by gavage in 3 doses for 6 days to mice. Finally, the studied mice were examined for macroscopic changes and histological studies. The collected data were analyzed using ANOVA statistical tests.

**Results:** In macroscopic examinations of the colon among different groups, in the healthy group the colon mucosa was completely normal. In the negative control group, side effects such as; Wounds, adhesions, thickening of the intestinal wall and severe inflammation were observed. In the groups receiving the extract in 3 doses, reduction of inflammation and wound healing was observed in mice with colitis, which showed the best results at a dose of 200 mg / kg. In the treatment of squash extract extract in a dose-dependent manner, it showed significant effects in inducing healing in acetic acid-induced colitis in mice ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Since the complications of colitis induction in the groups receiving pumpkin skin extract were significantly reduced compared to the control group, especially at a dose of 200 mg / kg, the results of this study can be groundbreaking. Clinical trial studies should be used in relation to ulcerative colitis and as a complementary drug to other treatments.

**Keywords:** Ulcerative colitis, Traditional medicine, Medicinal plants, Pumpkin

**Corresponding Author:** Farzaei MH, Pharmaceutical Sciences Research Center, Health Research Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran  
**Email:** mh.farzaei@gmail.com

**Please cite this article as follows:** Fitras N, Bahrami GH, Rashidi KH, Kiarostami M, Farzaei MH. Evaluation of Protective Effects of Hydroalcoholic Extract Obtained from *Cucurbita moschata* Skin in Animal Model of Ulcerative Colitis. Armaghane-danesh 2022; 27(1): 54-66.