

بررسی تأثیر داروی حصاآ بر التهاب ناشی از تزریق کف پای فرمالین در موش صحرایی نر

نویسندگان: محسن ناصری*، حسین رضایی زاده^۱، مجید اصغری^۲، پروانه محسنی مقدم^۳، سیدعباس هاشمی نژاد^۴، عباس طالبی مزرعه شاهی^۵، زهرا برارپور^۶

۱- دانشیار مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۲- استادیار مرکز تحقیقات طب و داروسازی سنتی، دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

۳- استادیار مرکز تحقیقات طب سنتی، دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی قم، ایران
۴- کارشناسی ارشد مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۵- کارشناس مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۶- کارشناسی ارشد گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

E-mail: Naserishahed@yahoo.com

* نویسنده مسئول: محسن ناصری

چکیده

مقدمه و هدف: حصاآ داروی ترکیبی طبیعی با منشأ گیاهی - دریایی است که آثار درمانی آن در سرطان به اثبات رسیده است. مطالعه حاضر آثار داروی حصاآ را در یک مدل التهابی، در موش های صحرایی بررسی کرد.

مواد و روش ها: در این تحقیق از ۴ گروه موش با حجم نمونه ای برابر ۶ عدد در هر گروه استفاده شد. گروه ها شامل کنترل منفی (آب مقطر)، کنترل مثبت (متیل پردنیزولون) و گروه های درمان (حصاآ در دو دوز ۱۵۰ و ۲۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بودند. در روز اول، داروی مربوط به هر یک از گروه ها، به صورت داخل صفاقی تزریق شد. پس از گذشت ۳۰ دقیقه از تزریق دارو، حجم پا توسط دستگاه «پلتیسمومتر جدید»، اندازه گیری و بلافاصله محلول فرمالین به صورت زیرجلدی در کف پای موش تزریق شد؛ پس از گذشت یک ساعت حجم پای ملتهب اندازه گیری شد. در روزهای بعد تا پایان روز هشتم، ابتدا حجم پای ملتهب اندازه گیری و بلافاصله دارو به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

نتایج: در این مطالعه، مقایسه میان گروه های (حصاآ-۲۲۵ و کنترل) و همچنین، گروه های (حصاآ-۲۲۵ و حصاآ-۱۵۰)، تفاوت های معنی داری را در روزهای دوم تا هشتم نشان داد. میانگین حجم پای موش ها در گروه حصاآ-۲۲۵ به طور معنی داری کمتر از هر دو گروه کنترل و حصاآ-۱۵۰ بود ($p < 0/05$). علاوه بر این، کاهش معنی داری در میانگین حجم پای موش ها در گروه متیل پردنیزولون نسبت به گروه کنترل در روزهای سوم تا هشتم مطالعه مشاهده شد ($p < 0/05$).

نتیجه گیری: یافته های مطالعه نشان داد که تزریق داخل صفاقی داروی حصاآ، دارای اثر ضدالتهابی مزمن است.

واژگان کلیدی: التهاب، حصاآ، فرمالین

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیستم - شماره ۱۰۵
تیر ۱۳۹۲

دریافت: ۱۳۹۲/۳/۳
آخرین اصلاح ها: ۱۳۹۲/۶/۶
پذیرش: ۱۳۹۲/۴/۲۲

مقدمه

التهاب و به‌خصوص التهاب مزمن، یکی از پدیده‌های مهم در ایجاد بیماری‌های مختلف یا بروز علائم آنهاست (۱)؛ بنابراین درمان التهاب، همواره مورد توجه شدید متخصصان و محققان رشته‌های مختلف بوده‌است؛ اغلب داروهای مورد استفاده در کنترل یا درمان این پدیده، عوارض جانبی خاص خود را دارند (۲).

رابطه عملکردی میان سرطان‌ها و التهاب، پدیده‌ای جدید نیست و تأثیر التهاب بر پیشرفت سرطان، امری اثبات شده است. بسیاری از سرطان‌ها از کانون عفونی منشأ گرفته‌اند و امروزه نقش ریزعوامل محیطی تومورزا که به‌واسطه سلول‌های التهابی بر روند ایجاد سرطان تأثیر می‌گذارند به‌اثبات رسیده‌است و بر همین اساس، آزمایش تأثیر داروهای ضدالتهاب جدید بر سرطان به-عنوان هدفی جدید مورد توجه قرار گرفته‌است (۷-۳).

داروی حصا فرآورده‌ای طبیعی با منشأ گیاهی و دریایی است که آثار درمانی آن در سرطان به‌اثبات-رسیده (۱۰-۸) و اکنون نیز به‌عنوان داروی کمکی در درمان متاستازهای کبدی به فهرست داروهای رسمی کشور افزوده شده‌است. مطالعات پیشین علاوه بر تأیید عدم سمیت دارو، آثار آنتی‌اکسیدانی و حفاظت کبدی دارو را نیز نشان داده‌اند (۱۳-۱۱).

این دارو که حاوی مواد معدنی، عناصر نادر و مقداری اندک مواد آلی بوده، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و تأثیرهای ضدسرطانی با کم‌ترین عوارض است. در آزمایش‌های کشت سلولی و مدل‌های حیوانی، این فرآورده تأثیرهای بازدارنده واضحی بر رشد سلول‌های توموری، بدون تأثیر منفی بر سلول‌های سالم داشته‌است (۱۰، ۱۴). مطالعات حیوانی و هیستوپاتولوژیک درخصوص دوز کشنده حصا (LD50) در موش سوری و رت نشان داد که این فرآورده تا دوز ۱۴۰۰۰ mg/kg توکسیک نیست درحالی‌که دوز درمانی آن در حدود ۵۰ mg/kg است (۱۵).

از آنجاکه لازم است ساختار یا ساختارهای اثر این دارو شناسایی شوند و از آنجاکه التهاب، ارتباطی مستقیم

با سرطان دارد، در این مطالعه قصد داریم آثار داروی حصا را در یک مدل التهابی بررسی کنیم؛ هدف از این مطالعه نیز بررسی آثار ضدالتهابی این فرآورده و مقایسه آن با ضدالتهاب‌های رایج است.

مواد و روش‌ها

تهیه دارو

در ساخت داروی حصا، زیره سبز، کرفس و نوعی شاه‌میگو استفاده شده‌اند. داروی حصا به‌صورت پودری نرم است؛ این پودر در نرمال سالین ریخته شده، سپس PH آن با HCL ۱ مولار در ۱/۵ تنظیم شد و به مدت ۳۰ دقیقه با ورتکس تکان داده شد؛ پس از گذشت ۲۴ ساعت، PH محلول با قطراتی از سود غلیظ ۱ مولار به ۷/۴ رسانده شد (۱۴). حصا در دوزهای ۱۵۰ و ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. آب مقطر و متیل پردنیزولون با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌عنوان کنترل منفی و مثبت، به ترتیب به کار گرفته شدند (۱۵-۱۰).

حیوانات آزمایشگاهی

مطالعه روی موش‌های صحرایی نر تهیه شده از انستیتو پاستور ایران و از نژاد NMRI، در محدوده وزنی ۲۳۰ تا ۳۰۰ گرم انجام گرفته‌است. حیوانات با در نظر-گرفتن پروتکل‌های اخلاق در پژوهش حیوانات آزمایشگاهی در دانشکده پزشکی شاهد، در شرایط دمایی مناسب 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد و طول روز و شب یکسان (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) و رطوبت مناسب با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. در این مطالعه چهار گروه موش صحرایی به‌طور کامل تصادفی و تنها با رعایت محدوده وزنی انتخاب شد که «۱» گروه کنترل منفی که آب مقطر دریافت کردند؛ «۲» گروه کنترل مثبت که متیل پردنیزولون دریافت کردند؛ «۳» گروه دریافت کننده حصا با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و «۴» گروه دریافت کننده حصا با دوز ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم را شامل می‌شدند. حجم نمونه براساس مطالعاتی که روی موش

مقدار ۰/۰۵ ml محلول فرمالین ۲/۵ درصد (به منظور ایجاد التهاب) به فرم زیرجلدی (SC) در کف پای موش تزریق شد. پس از گذشت ۱ ساعت (۱/۵ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی دارو)، حجم پای ملتهب اندازه‌گیری شد. در روزهای بعد تا پایان آزمایش (روزهای دوم تا هشتم)، درخصوص هر موش، ابتدا حجم پای ملتهب اندازه‌گیری و ثبت و بلافاصله دارو به فرم درون صفاقی (IP) تزریق شد؛ در طی این مراحل سعی شد فاصله هر تزریق تا تزریق بعدی، ثابت و حدود ۲۴ ساعت و شرایط دمایی محل تزریق نیز ثابت باشد. در اینجا اثر دارو در روز اول، با عنوان اثر ضد التهابی حاد و در روزهای بعد، اثر ضد التهابی مزمن نامیده شد. تفاوت حجم پیش و پس از تزریق فرمالین، نمایانگر ادم ناشی از التهاب فرمالین بود (۲۰ و ۲۱)؛ علاوه بر این، وزن موش‌ها از روز اول تا روز هشتم مطالعه با استفاده از ترازوی دیجیتال، اندازه‌گیری شد.

آنالیز آماری

از آزمون ANOVA برای مقایسه گروه‌ها در هریک از روزهای درمان و در صورت وجود اختلاف میان گروه‌ها، از آزمون LSD برای مقایسه‌های دوجه‌دوی گروه‌ها استفاده شد. $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

التهاب ناشی از فرمالین

با توجه به جدول ۱، مقایسه چهار گروه از نظر میزان حجم پا، پیش از ایجاد التهاب، تفاوتی معنی‌دار را نشان-نداد ($P=0/843$)؛ همچنین در روز اول درمان نیز تفاوتی معنی‌دار میان گروه‌ها مشاهده نشد ($P=0/304$)؛ از روز دوم درمان به بعد، تفاوت‌هایی معنی‌دار میان چهار گروه از نظر میزان حجم پای موش‌ها مشاهده شد. با مقایسه دوجه‌دوی گروه‌ها در هریک از روزها، میان دو گروه کنترل منفی (آب مقطر) و حصاً-۲۲۵ و دو گروه حصاً-۱۵۰ و حصاً-۲۲۵، تفاوت‌هایی معنی‌دار در روزهای دوم تا هشتم مشاهده شد و میانگین حجم پای

صحرائی در حوزه التهاب انجام گرفته است، برابر ۶ عدد موش صحرائی در هر گروه انتخاب شد (۱۶ تا ۱۹).

سنجش ورم پا با استفاده از دستگاه پلتیسوموتر جدید

در این روش که محققان دانشگاه شهید بهشتی تهران، آن را تکمیل کرده‌اند، از یک ترازوی دیجیتال و یک ستون متصل به پلیت استفاده می‌شود (۲۰ و ۲۱). ترازو با دقت حداقل ۰/۱ گرم و قابل Reset شدن بوده، باید بتواند تا حدود حداقل ۸۰۰ تا ۱۰۰۰ گرم را اندازه-گیری کند که این میزان، به وزن تجهیزاتی (شامل ستون و ...) بستگی دارد که قرار است روی آن قرار گیرند. برای تهیه ستون، یک لوله آزمایش با قطر ۲ سانتی‌متر و به ارتفاع ۵ سانتی‌متر برش می‌خورد و روی یک پلیت به قطر ۱۰ سانتی‌متر با روش شیشه‌گری یا چسب متصل می‌شود. ستون تا ارتفاع ۴ سانتی‌متر از جیوه پر می‌شود؛ بهتر است لوله دارای سرپوش باشد تا از تبخیر جیوه جلوگیری شود. نحوه عمل، بدین ترتیب است که پای ملتهب حیوان را از نوک ناخن پا تا ناحیه قوزک خارجی پا که علامت‌گذاری شده پیش و پس از القای التهاب در سیال ستون فرو کرده، وزن را قرائت می‌کنند؛ سپس از طریق فرمول $V=m/\rho$ حجم پا بسادگی محاسبه-می‌شود (m جرم سیال جابه‌جا شده است که با وزن نشان داده شده، معادل است، ρ جرم حجمی سیال و v حجم سیال جابه‌جا شده است که با حجم بخش وارد شده پا معادل است) اختلاف حجم پیش و پس از التهاب، حجم ادم است.

در این تحقیق به منظور بررسی اثر ضد التهابی دارو از روش شرح داده شده استفاده شد. در روز اول، به هر گروه، داروی مربوط به آن گروه، توسط سرنگ ۵ cc معمولی، به فرم داخل صفاقی (IP) و با حجم کلی حداکثر ۲/۵ ml برای هر موش، تزریق شد؛ پس از گذشت ۳۰ دقیقه از تزریق دارو، حجم پا توسط دستگاه «پلتیسوموتر جدید»، تعیین و در فرم مخصوص، یادداشت شد و بلافاصله توسط سرنگ انسولین معمولی،

علاوه بر این، حجم پای موش‌ها در سه گروه درمانی کنترل منفی (آب مقطر) و حصا-۱۵۰ و متیل پردنیزولون در روز دوم درمان نسبت به روز اول، افزایش و در گروه حصا-۲۲۵ کاهش داشت.

از روز سوم درمان به بعد نیز، متوسط حجم پای موش‌ها در گروه حصا-۲۲۵ از متوسط حجم طبیعی پاها کمتر شد. یک موش در گروه درمانی متیل پردنیزولون در روز چهارم درمان و یک موش در گروه حصا-۲۲۵ در روز هشتم درمان از بین رفت.

موش‌ها در گروه درمانی حصا-۲۲۵ به طور معنی داری کمتر از هر دو گروه آب مقطر و حصا-۱۵۰ بود ($p < 0/05$).

همچنین کاهشی معنی دار در میانگین حجم پای موش‌ها در گروه متیل پردنیزولون نسبت به گروه کنترل منفی (آب مقطر) در روزهای سوم تا هشتم درمان مشاهده شد ($p < 0/05$)؛ در ضمن در روزهای دوم و پنجم درمان، دو گروه متیل پردنیزولون و حصا-۲۲۵ تفاوت‌هایی معنی دار با هم داشتند.

جدول ۱. میانگین حجم پای موش‌ها برحسب میلی‌لیتر در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	زمان									
	جمع	روز هشتم	روز هفتم	روز ششم	روز پنجم	روز چهارم	روز سوم	روز دوم	روز اول	قبل از التهاب
آب مقطر	1.70 (0.23)	1.66 (0.10)	1.63 (0.13)	1.68 (0.14)	1.66 (0.10)	1.72 (0.15)	1.73 (0.24)	1.87 (0.24)	1.69 (0.18)	1.47 (0.11)
حصا-۱۵۰	1.63 (0.23)	1.53 (0.18)	1.57 (0.22)	1.55 (0.19)	1.50 (0.11)	1.53 (0.07)	1.64 (0.15)	1.98 (0.27)	1.69 (0.12)	1.46 (0.10)
متیل پردنیزولون	1.51 (0.25)	1.42 (0.16)	1.45 (0.17)	1.42 (0.12)	1.50 (0.13)	1.46 (0.06)	1.51 (0.09)	1.75 (0.20)	1.59 (0.06)	1.44 (0.08)
حصا-۲۲۵	1.37 (0.25)	1.27 (0.04)	1.30 (0.08)	1.29 (0.05)	1.30 (0.03)	1.35 (0.08)	1.35 (0.05)	1.50 (0.11)	1.59 (0.12)	1.44 (0.10)

(آب مقطر) مشاهده شد ($p = 0/036$). میانگین وزن موش‌ها در روز هشتم مطالعه، در گروه کنترل منفی (آب مقطر) برابر $256/89$ گرم و در گروه حصا-۲۲۵، $214/97$ گرم بود.

همچنین، با مقایسه دویه‌دوی میانگین وزن موش‌ها در چهار گروه مورد مطالعه، در هر یک از روزها، کاهشی معنی دار در میانگین وزن موش‌ها در دو گروه حصا-۲۲۵ و متیل پردنیزولون نسبت به گروه کنترل منفی (آب مقطر) از روز پنجم درمان به بعد مشاهده شد ($p < 0/05$).

مقایسه گروه‌ها از نظر وزن

با توجه به جدول ۲، چهار گروه از نظر میزان وزن در هر یک از روزهای درمان، مقایسه شدند. گروه‌های مورد مطالعه، در روز اول، از نظر وزنی همسان بودند ($p = 0/337$). گروه‌ها از نظر میانگین وزن، در طول درمان نیز مقایسه شدند و اختلافی معنی دار میان میانگین وزن موش‌ها در چهار گروه مشاهده شد ($p = 0/02$). با مقایسه دویه‌دوی گروه‌ها، کاهشی معنی دار در میانگین وزن موش‌ها در گروه حصا-۲۲۵ نسبت به گروه کنترل منفی

جدول ۲. میانگین وزن موش‌ها برحسب گرم در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	زمان								
	روز اول	روز دوم	روز سوم	روز چهارم	روز پنجم	روز ششم	روز هفتم	روز هشتم	جمع
آب مقطر	248.13 (14.63)	260.55 (14.68)	264.10 (20.99)	262.22 (20.27)	259.47 (19.93)	260.13 (19.75)	257.25 (18.32)	262.32 (19.32)	256.89 (14.83)
حصا-۱۵۰	265.65 (20.11)	249.97 (15.15)	237.23 (16.18)	238.63 (17.35)	235.95 (17.68)	236.50 (20.44)	234.88 (23.28)	235.45 (28.93)	241.78 (18.99)
متیل پردنیزولون	256.74 (18.24)	227.94 (17.44)	233.66 (16.23)	224.46 (16.36)	218.50 (16.58)	212.84 (17.80)	211.60 (21.09)	209.08 (21.10)	224.35 (17.91)
حصا-۲۲۵	251.00 (30.23)	231.80 (29.64)	216.32 (28.94)	212.92 (25.69)	204.62 (26.03)	202.60 (28.88)	200.80 (30.85)	199.70 (32.89)	214.97 (26.53)

بحث و نتیجه‌گیری

التهاب و به‌خصوص التهاب مزمن، یکی از پدیده‌های مهم در ایجاد بیماری‌های مختلف یا بروز علائم آنهاست (۱)؛ از میان بیماری‌هایی که التهاب در بروز و پیشرفت آنها نقشی اثبات شده دارد به سرطان می‌توان اشاره کرد. بسیاری از سرطان‌ها از کانون عفونی یا مناطق التهابی منشأ گرفته‌اند و امروزه نقش ریزعوامل محیطی تومورزا که به‌واسطه سلول‌های التهابی بر روند ایجاد سرطان تأثیری گذارند به‌اثبات رسیده‌است و بر همین اساس، بررسی تأثیر داروهای ضدالتهاب جدید بر سرطان به‌عنوان هدفی جدید مورد توجه قرار گرفته‌است (۷-۳). داروی حصااً فراورده‌ای طبیعی با منشأ گیاهی - دریایی است که آثار درمانی آن در سرطان به‌اثبات رسیده‌است (۸-۱۰). از آنجا که لازم است ساختار یا ساختارهای اثر این دارو شناسایی شوند و از آنجا که التهاب، ارتباطی مستقیم با سرطان دارد، در این مطالعه آثار داروی حصااً را در یک مدل التهابی بررسی کردیم.

نتایج نشان می‌دهند که حصااً با دوز ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و متیل پردنیزولون با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌توانند به‌طور مشابهی، التهاب مزمن ناشی از

تزیق کف‌پایی فرمالین را به‌طور معنی‌داری کاهش دهند. زیره سبز، کرفس و نوعی شاه‌میگو در ساخت داروی حصااً استفاده شده‌اند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ صورت گرفته، خاصیت ضدالتهابی زیره سبز به‌اثبات رسیده‌است (۲۲). در مطالعه‌ای دیگر به آثار ضد-هیستامینی زیره اشاره شده‌است (۲۳) تحقیقاتی دیگر نیز نشان داده‌اند که «کرفس» دارای روغن‌های فرار فلاونوئید و رزین است که این ترکیب‌ها دارای خواص ضدالتهابی و ضدسرطانی قابل ملاحظه‌ای هستند (۲۴، ۲۵)؛ همچنین مطالعات نشان داده‌اند، «میگو» دارای سطوحی بالا از اسیدهای چرب امگا ۳ است (۲۶) که خواص ضدالتهابی این اسیدهای چرب اثبات شده‌اند (۲۷). میگو منبعی مطلوب از سلنیوم است (۲۸)؛ سلنیوم به پروتئین‌ها می‌پیوندد و به تولید سلنوپروتئین‌هایی نظیر گلوتاتیون پراکسیداز منجر می‌شود که یک آنتی‌اکسیدان است (۲۹)؛ از ترکیب‌های دیگری که در میگو وجود دارند می‌توان به کارتنوئید مزو زیاکسانتین^۱ اشاره کرد (۳۰). کاروتنوئیدها دارای خواص ضدالتهابی هستند (۳۱)؛ بنابراین با توجه به نتایج مطالعه حاضر می‌توان نتیجه گرفت که خاصیت ضدالتهابی داروی حصااً که در

¹ -Meso-zeaxanthin

کرفس در این ترکیب دارویی باشد. در مطالعه‌ای که به بررسی اثر تجویز زیره سبز بر وزن، پرداخته‌است و این اثر با داروی سیبوترامین مقایسه شده‌است به نظر می‌رسد که هم زیره سبز و هم سیبوترامین با کاهش اشتها باعث کاهش وزن می‌شوند (۳۴)، ساختار عمل سیبوترامین در کاهش اشتها مهار بازجذب نوراپی نفرین و سروتونین است (۳۶).

در پایان، براساس یافته‌های این مطالعه می‌توان بیان کرد که فراورده حصا با دوز ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، دارای اثر ضدالتهابی مزمن است و به احتمال، یکی از ساختارهای داروی حصا جهت درمان بیماری سرطان خاصیت ضدالتهابی این دارو است. درخصوص ساختارهای سیگنالینگ درگیر و چگونگی اثر داروی حصا روی واسطه‌های التهابی باید تحقیق‌های تکمیلی صورت پذیرد.

ترکیب خود، حاوی زیره سبز و کرفس و میگو است در جهت و تأییدکننده نتایج مطالعات پیشین است.

در التهاب مزمن، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها و فیروبلاست‌ها از طریق واسطه‌های التهابی زیادی شامل سیستم کمپلمان، سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و ... التهاب را پیش می‌برند (۳۲ و ۳۳). از آنجاکه تجویز داروی حصا با دوز ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، روی التهاب مزمن تأثیرگذار بوده، به نظر می‌رسد که مصرف دارو با این دوز توانسته باشد از آزاد شدن برخی واسطه‌های التهابی جلوگیری کند.

علاوه بر این، نتایج نشان می‌دهند که این فراورده در دوزهای ۱۵۰ و ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، باعث کاهش وزن حیوانات شده‌است، با توجه به اینکه زیره سبز و کرفس در ترکیب داروی حصا وجود دارند و اثر ضدجاقی این گیاهان به اثبات رسیده‌است (۳۴ و ۳۵)، به نظر می‌رسد که دلیل کاهش وزن، وجود زیره سبز و

منابع

- Gupta M, Mazumder UK, Gomathi P, Thamilselvan V. Antiinflammatory evaluation of leaves of *Plumeria acuminata*. *BMC Complementary and alternative medicine*. 2006; 6:36,1472-6882.
- Chowdhury MA, Abdellatif KRA, Don Y, Das D, Suresh MR, Knaus EE. Synthesis of celecoxib analogues possessing a N-Difluoromethyl-1, 2-dihydropyrid-2-one s-Lipoxygenase pharmacophore: Biological evaluation as dual inhibitors of cyclooxygenases and 5-Lipoxygenase with anti inflammatory activity. *J Med Chem*. 2009; 52:1525-1529.
- Giorgio Trinchieri. Innate inflammation and cancer: Is it time for cancer prevention?. *Medicine reports*. 2011; 3:11.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454: 436-444.
- Tan TT, Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer. *Curr Opin Immunology*. 2007; 19(2): 209-216.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420: 860-867.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2003; 10;422(6932):559.
- Ahmadi A, Mohagheghi MA, Fazeli MS Nahavandian B, Bashardoost N, Monsavi Jarahi A, et al. HESA-A: new treatment for breast cancer and choroidal metastasis. *Med Sci Monit*. 2005; (6)11: 300-303.
- Ahmadi A, Mohagheghi MA, Sharif-Tabrizi A. Introducing the therapeutic effects of HESA-A on osteosarcoma induced in rabbits. *Proceedings of the First National Congress on Cancer Research, Orumiah, Iran*. 2001; 5-8.
- Sadeghi-Aliabadi H, Ahmadi A. Cytotoxicity and antitumor properties of a marine compound on cancer cells (HESA-A). *DARU*. 2003; 13: 55-61.
- Ahmadi A, Naderi G, Asgari S. Evaluation of hepatoprotective potential of HESA-A (a marine compound) pretreatment against thioacetamide induced hepatic damage in rabbits. *Drugs Exp Clin Res*. 2005; 31(1): 1-6.
- Habibi Roudkenar1 M, Bahmani P, Halabian R, Mohammadi Roushander A, Jahanian Najafabadi A, Shokrgozar M. A. HESA-A Exerts Its Cytoprotective Effects through Scavenging of Free Radicals: An in Vitro Study. *IJMS*. 2012; 37(1): 47-53.
- M. Balali-Mood, A. Ahmadi, K. Balali-Mood, T. Ghafghazi, P. Rajabi, M. Toxicity evaluation of an antitumor marine compound (HESA-A) in mice and rats. *Journal of Birjand University of Medical Sciences*. 1384; 12(1,2): 5-12.
- Namjoo S, Nadali F, Kazemi A, Dargahi H, Rezaiezadeh H, Rostami Sh, Ostad S-N. Effect of HESA-A on acute promyelocytic cell line (NB4). *Peyavard Salamat J*. 1391; 6(3): 236-245.
- Haihashemi V, Ghafghazi T, Balali M, Ahmadi A, Taher M, Rahabi P, Talebi A. Toxicological studies on an anticancer drug (HESA-A) with marin origin. *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences*. 2001; 14(4): 145-149.
- Kaneria M.S, Naik S.R, Kohli R.K. anti-inflammatory, antiarthritic and analgesic activity of herbal formulation (DRF/AY/4012). *Indian Journal of experimental biology* 2007; 45: 278-284.
- Olukunle J.O, Adenubi O.T, Oladele G.M, Sogebi E.A, Oguntoke P.C. Studies on the anti-inflammatory and analgesic properties of *Jatropha curcas* leaf extract. *Acta Vet. BR*. 2011; 80: 259-262.
- Dutta S, Das S. A study of the anti-inflammatory effect of the leaves of *Psidium guajava* Linn. On experimental animal models. *Pharmacognosy Res*. 2010; 2(5): 313-317.

19. Agarwal RB, Rangari VD. Antiinflammatory and Antiarthritic activities of Lupeol and 19 β -H Lupeol isolated from strobilanthus callosus and strobilanthus ixiocephala roots. *Indian Journal of Pharmacology*. 2003; 35: 384-387.
20. Fereidoni M, Ahmadiani A, Semnianian S and Javan M. An accurate and simple method for measurement of paw edema. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2000; 43: 1-14.
21. Ahmadiani A, Javan M, Semnianian S, Barat E, Kamalinejad M. Anti-inflammatory and antipyretic effects of *Trigonella foenum-graecum* leaves extract in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*. 2001; 75: 283-286.
22. Shivakumar S.I., Shahapurkar A.A. , Kalmath K.V., Shivakumar B. Antiinflammatory activity of fruits of *Cuminum cyminum* Linn. *Der Pharmacia Lettre*. 2010; 2 (1): 22-24.
23. Keshavarz Z, Moghadas A, Boskabady MH. Antihistaminic effect of *carum carvi* on guinea pig tracheal chains. *Abstracts book of 17th Congress of Physiology and Pharmacology Iran*. 1384; 96.
24. David A. Lewis, Saleh M. Tharib and G. Bryan A. Veitch. The Anti-inflammatory Activity of *Celery Apium graveolens* L. (*Fam. Umbelliferae*). 1985; 23:27-32.
25. Ramezani, M.; Nasri, S.; Yassa, N. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of isolated fractions from *Apium graveolens* seeds in mice. *Pharmaceutical Biology*. 2009; 47(8):740-743.
26. Smith KL and Guentzel JL. Mercury concentrations and omega-3 fatty acids in fish and shrimp: Preferential consumption for maximum health benefits" *Marine Pollution Bulletin*. j.marpolbul.2010;60(9): 1615-1618.
27. Surender S, Vinod, N Sweety J, Gupta, Y K . Evaluation of anti-inflammatory activity of plant lipids containing alpha-linolenic acid, *Indian Journal of Experimental Biology*. 2008; 46(06) : 453-456.
28. Bugel SH, Sandstrom B, Larsen EH. Absorption and retention of selenium from shrimps in man. *J Trace Elem Med Biol*. 2001; 14(4):198-204.
29. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Haefeman DG, Hojstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*. 1973; 179: 588-90.
30. Macular zeaxanthins and lutein - a review of dietary sources and bioavailability and some relationships with macular pigment optical density and age-related macular disease. *Nutr Res Rev*. 2007;20(2):163-79.
31. Gao YY, Xie QM, Jin L, Sun BL, Ji J, Chen F, et al. *Br J Nutr*. Supplementation of xanthophylls decreased proinflammatory and increased anti-inflammatory cytokines in hens and chicks. 2012; 108(10):1746-55.
32. Kevin N. Woodward. Origin of injection-site Sarcomas in cats: the possible role of chronic inflammation-A review. *ISRN Veterinary Science* 2011; 2011: 1-16.
33. Hosseinzadeh H, Ramezani M, Salmani G. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Zataria multiflora* Boiss extracts in mice and rats. *J Ethnopharmacol*, 2000; 73(3): 379-85.
34. Mohiti-Ardekani J, Akbarian Z, Piri-Ardekani M.R, Mohiti-Ardekani A. Comparison of the Effects of *Cuminum Cyminum* and *Sibutramine* on Weight, Serum Leptin, Glucose and Lipids in Rat. *Iranian journal of diabetes and obesity*. 2012; 4(2):74-78.
35. Mansi K, Abushoffa A-M, Disi A, Aburjai T. Hypolipidemic Effects of Seed Extract of *Celery (Apium graveolens)* in Rats. *Pharmacognosy Magazine* 2009; 5(20); 2009.
36. Baumann MH, Ayestas MA, Dersch CM, Brockington A, Rice KC, Rothman RB. Effects of phentermine and fenfluramine on extracellular dopamine and serotonin in rat nucleus accumbens: therapeutic implications. *Synapse* 2000;36(2):102-113.

Daneshvar

Medicine

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University
Twentieth Year,
No.105
June- July, 2013*

Received: 2013/5/23

Last revised: 2013/8/28

Accepted: 2013/9/7

The effect of HESA-A drug on formalin-induced inflammation in rats

Mohsen Naseri^{1*}, Hossein Rezaeizadeh², Majid Asghari³, Parvaneh Mohseni Moghaddam⁴, Seyed Abbas HashemiNejad⁵, Abbas Talebi Mazrae Shahi⁴, Zahra BararPour⁶

1. Associate Professor - Traditional Medicine Clinical Trial Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.
2. Persian Medicine and Pharmacy Research Center, Faculty of Traditional Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Assistant Professor - Traditional Medicine Research Center, School of Traditional Medicine, Qom University of Medical Science, Qom, Iran.
4. M. Sc. - Traditional Medicine Clinical Trial Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.
5. B. Sc. - Traditional Medicine Clinical Trial Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.
6. M. Sc. - Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

E-mail: Naserishahed@yahoo.com

Background and Objective: HESA-A is a natural compound with herbal-marine origin that its therapeutic effects have been proved in cancer. The present study investigated HESA-A drug effect in an inflammatory model in rats.

Materials and Methods: In this study, four groups of rats were used with a sample size of six in each group. These groups were negative control (distilled water), positive control (methylprednisolone) and treatment groups (HESA-A at dosages of 150 and 225 mg/kg). On the first day, the drugs were injected intra-peritoneally to rats. After thirty minutes, paw volume was measured by plethysmometer and immediately, formalin solution was injected subcutaneously into the hind paw of rats. After an hour, inflamed paw volume was measured. In days 2-8, the inflamed paw volume was measured and immediately drug was injected intra-peritoneally.

Results: In this study, comparing of the HESA-225 and control groups and also HESA-225 and HESA-150 groups, indicated significant differences in days 2-8. The mean volume of rats paw in HESA-225 group was significantly less than HESA-150 and control groups ($p < 0.05$). In addition, a significant decrease in the mean volume of rats' paw was observed in methylprednisolone group as compared to control group in days 3-8 ($p < 0.05$).

Conclusion: The HESA-A drug has a chronic anti-inflammatory effect following intraperitoneal administration.

Key words: Inflammation, HESA-A, Formalin