

Protective Effect of Aloe Vera Gel in Ulcerative Colitis: The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Factors

Zakieh Keshavarzi¹, Mosa-Al- Reza Hadjzadeh², Masoud Nazari³, Roghaye Arezumand⁴

1.Associated Professor of Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran., (Corresponding Author), Tel: 058-31513007, E-mail: Zakieh_keshavarzi@yahoo.com , ORCID ID: 0000-0001-5992-1291

2.Professor of Neurocognitive Research Center, College of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. ORCID ID: 0000-0003-0086-6472

3.Assistant Professor of Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran. ORCID ID: 0000-0002-8138-4151

4.Assistant Professor of Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran. ORCID ID: 0000-0003-4197-2490

ABSTRACT

Aim and Background: Anti-inflammatory compounds are effective in improving the symptoms of inflammatory bowel diseases such as ulcerative colitis. The aim of this study was to evaluate the effect of aloe vera extract against the inflammatory factors affecting acetic acid-induced ulcerative colitis.

Materials and Methods: 32 male Wistar rats are divided into 4 groups of 8 including: control group, untreated colitis group, colitis group treated with aloe vera (200 mg / kg/ day) and sulfasalazine group as a standard treatment (500 mg /kg/ day) from two days before induction of colitis to 5 days after induction of colitis. Experimental colitis was induced by intrarectal injection of 2 ml of 3% acetic acid. Rats were sacrificed on the eighth day of induction of colitis and some factors involved in inflammation, such as tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, cyclooxygenase 2 (COX II) and PGE2 levels in colon tissue were measured.

Results: Inflammation induced in colon by acetic acid injection. Sulfasalazine and aloe vera reduced the inflammatory factor (tumor necrosis factor alpha) and increased anti-inflammatory factor (interleukin-10) in colon tissue. But they had no effect on the COX II and PGE2 levels in colon tissue.

Conclusion: The results suggested that aloe vera could possibly improve colitis by suppressing inflammatory promoting factors and increasing anti-inflammatory factors.

Keywords: Sulfasalazine, COX II, PGE2, Tumor necrosis factor alpha, Interleukin 10

Received: Nov 28, 2020

Accepted: June 30, 2021

How to cite the article: Zakieh Keshavarzi, Mosa-Al- Reza Hadjzadeh, Masoud Nazari, Roghaye Arezumand. Protective effect of aloe vera gel in ulcerative colitis: the role of inflammatory and anti-inflammatory factors. SJKU 2019;26(4):69-79.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

اثر محافظتی ژل آلوئه ورا بر کولیت اولسراتیو: نقش فاکتورهای التهابی و ضدالتهابی

زکيه کشاورزی^۱، موسی الرضا حاج زاده^۲، مسعود نظری^۳، رقيه آرزومند^۴

۱. دانشیار مرکز تحقیقات فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران. (نویسنده مسئول)، تلفن: ۰۵۸۳۱۵۱۳۰۰۷

پست الکترونیک: Zakieh_keshavarzi@yahoo.com، کد ارکید: ۱۲۹۱-۵۹۹۲-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۲. استاد مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. کد ارکید: ۶۴۷۲-۰۰۸۶-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۳. استادیار مرکز تحقیقات فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران. کد ارکید: ۴۱۵۱-۸۱۳۸-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۴. استادیار مرکز تحقیقات فرآورده های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران. کد ارکید: ۲۴۹۰-۴۱۹۷-۰۰۰۳-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: ترکیبات ضد التهابی در بهبود علائم بیماری های التهابی روده مانند کولیت اولسراتیو موثرند. آلوئه ورا نقش مهمی در کاهش فاکتورهای التهابی دارد. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثر آلوئه ورا بر فاکتورهای التهابی موثر در کولیت اولسراتیو القا شده توسط اسید استیک در موش های صحرایی بود.

مواد و روش ها: ۳۲ سر رت نر نژاد ویستار به ۴ گروه ۸ تایی شامل: گروه کنترل، گروه کولیت بدون درمان، گروه کولیت درمان شده با آلوئه ورا با دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن روزانه و سولفاسالازین به عنوان داروی استاندارد درمان با دوز ۵۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن تقسیم شدند. کولیت تجربی با تزریق داخل رکتومی ۲ میلی لیتر اسید استیک ۳ درصد در حیوانات ایجاد شد. موش ها در روز هشتم بعد از القا کولیت قربانی شده و فاکتورهای درگیر در التهاب مانند فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا، اینترلوکین ده و سطح فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز دو (COX II) و مقادیر PGE2 در بافت کولون اندازه گیری شد.

یافته ها: تزریق اسید استیک موجب التهاب کولون گردید. سولفاسالازین و آلوئه ورا باعث کاهش فاکتور التهابی فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و افزایش فاکتور ضد التهابی اینترلوکین ده در بافت کولون شد. ولیکن اثری بر مقادیر COX II و PGE2 در بافت کولون نداشت.

نتیجه گیری: این نتایج پیشنهاد می کند که آلوئه ورا احتمالاً می تواند از طریق سرکوب فاکتورهای پیش برنده التهاب و افزایش فاکتورهای ضد التهابی در بهبود کولیت موثر باشد.

کلمات کلیدی: سولفاسالازین، COX II، PGE2، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا، اینترلوکین ۱۰

وصول مقاله: ۹۹/۹/۸ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۰/۲/۱۹ پذیرش: ۱۴۰۰/۴/۹

مقدمه

یکی از انواع بیماری های التهابی روده، کولیت اولسراتیو یا کولیت زخمی می باشد که ناشی از التهاب مزمن سلول های مخاطی روده بزرگ می باشد. این التهاب باعث زخمی شدن روده می شود که به نام اولسر (زخم) خوانده می شود، که باعث خونریزی روده می گردد و جذب مایعات از روده بزرگ مختل می شود (۱).

عوامل محیطی و سبک زندگی مانند مصرف سیگار، استرس، دارو و تغذیه نامناسب با بروز بیماری های التهابی روده مرتبط اند. بیماری های التهابی روده به وسیله چند مکانیسم پاتوفیزیولوژی نظیر افزایش رونویسی بعضی از سایتوکاین ها نظیر اینترلوکین ۱ (IL- Interleukin 1,1)، اینترلوکین ۶ (Interleukin 6, IL-6) و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (-Tumor necrosis factor, TNF) ایجاد می شود و علائم بالینی از قبیل درد شکمی، اسهال، وجود خون در مدفوع و کاهش وزن دارد (۲).

التهاب روده در کولیت می تواند منجر به نوعی از سرطان کولون به نام سرطان کولون مرتبط با کولیت شود که با توجه به دوره بیماری کولیت می تواند تا ۲۰٪ خطر ابتلا به سرطان کولورکتال را افزایش دهد. سرطان کولورکتال، باعث تخریب بیشتر روده بزرگ می شود و طول عمر بیماران را کاهش می دهد (۳).

مدل های مختلفی از کولیت به عنوان یک ابزار ضروری برای کشف مکانیزم های بیماری زایی بیماری التهابی روده برای تعیین درمان های بالقوه توسعه یافته که شامل اسید استیک، دکستران سولفات سدیم (dextran sodium sulfate, DSS)، اگزازولون، ایندومتاسین و تری نیترو بنزن سولفونیک اسید (2,4,6-Trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS) است. از آنجا که بیماری التهابی روده بیماری مزمن چندعاملی است و در امور پژوهشی مربوط به آن، القای یک مدل آزمایشگاهی مناسب که بیشترین شباهت را به سیر بالینی بیماری در انسان داشته باشد، امری ضروری محسوب می شود، کولیت ایجاد شده به

وسیله اسید استیک بیشترین شباهت را با کولیت در انسان است (۴, ۵)، بنابراین در مطالعه حاضر از این مدل برای القای کولیت استفاده شد.

از جمله روش های درمانی بیماری های التهابی روده می توان به سولفاسالازین، کورتیکواستروئیدها، داروهای ضد التهابی، آنتی بیوتیک، داروهای ضد فاکتور نکروز دهنده تومور و سرکوب کننده های سیستم ایمنی مانند آزاتیوپرین، سیکلوسپورین و مرکاپتوپورین اشاره کرد. با این وجود اغلب بیماران پاسخ مناسبی به درمان نداده و بروز عوارض جانبی دارو نیز منجر به محدودیت درمان می شود. استفاده از گیاهان دارویی قدمت طولانی داشته و امروزه استفاده از گیاهان دارویی به علت سازگاری بهتر با فیزیولوژی بدن و داشتن عوارض جانبی کمتر، در درمان بیماری های مختلف رو به افزایش است (۶). مطالعات بسیاری در زمینه گیاهان دارویی در درمان و بهبود علائم کولیت اولسراتیو پیشنهاد شده است (۵, ۷-۱۱).

گیاه صبر زرد با نام علمی گیاه آلوئه ورا (Aloe vera, Sp) از خانواده لیلیاسه دارای خواص بسیاری از جمله خاصیت ضدویروسی، ضد قارچی، ضد باکتریایی، ضد روماتیسمی، ضد سرطانی، ضد پیری پوست، ضد عفونی کنندگی، ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، تنظیم کنندگی سیستم ایمنی، بهبود دهنده جراحات ها و آسیب ها هستند (۱۲, ۱۳). ژل این گیاه که از سلول های موسیالژی واقع در ناحیه مرکزی برگ های آن تولید می شود، دارای مولکول ها و اجزای فعال زیستی است که بر فعالیت فیروبلاست ها، افزایش تولید کلاژن و تحریک و شکل گیری بافت اپیدرم موثر است (۱۴, ۱۵). نشان داده شده است که عصاره آلوئه ورا می تواند برای درمان بیماری هایی چون مشکلات معده ای-روده ای، دردهای مزمن، بیماری های پوستی، التهاب، زخم ها و سوختگی ها، زخم معده و دیابت به کار می رود (۱۶, ۱۷).

اعتقاد بر این است که بیان بیش از حد میانجی های پیش التهابی همچون سایتوکین های پیش التهابی و ضد

مقادیر فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا، اینترلوکین ده و مقادیر آنزیم سیکلواکسیژناز دو (COX II) و مقادیر PGE2 در بافت کولون در ۸ روز بعد از القای کولیت اولسراتیو مورد بررسی قرار گرفت که نتایج مربوط به آن در مطالعه قبلی ما ذکر شد و در این مطالعه اندازه سطح TNF- α ، IL-10، PGE 2 و COX II در هموژن بافت کولون اندازه گیری شد. گروه های تحت مطالعه شامل موارد زیر بود.

۱- گروه سالم (Intact): موش های دست نخورده ۲- گروه کولیت اولسراتیو (Colitis): موش های مبتلا به کولیت که با استفاده از استیک اسید القا شد (۲۱)، ۳- گروه درمان با آلوئه ورا (Aloe Vera)، موش های مبتلا به کولیت، عصاره ی آبی ژل آلوئه ورا را با دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی به مدت ۸ روز از طریق خوراکی دریافت کردند (۲۲)، ۴- گروه درمان با سولفاسالازین (Sulfasalazine) (ساخت شرکت کارن، قرص ۵۰۰ میلی گرمی) به عنوان درمان استاندارد، موش های مبتلا به کولیت، سولفاسالازین را با دوز ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی دو روز قبل از القای کولیت شروع و به مدت ۵ روز بعد از القای کولیت دریافت کردند (۲۳).

روش تهیه ی عصاره ی ژل آلوئه ورا :

مقدار مشخصی ژل آلوئه ورا خشک شده را در آسیاب برقی ریخته تا پودر شود. پودر خشک شده را به مدت حداکثر ۴۸ ساعت خیسانده و در آب حل کرده و در طی این مدت چندین بار ظرف تکان داده شده تا آب به راحتی تبخیر شود. بعد آن را صاف کرده و عصاره آبی بدست آمده را در لوله آزمایش ریخته و در دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۴۵۲۲ دور بر دقیقه به مدت ۸ دقیقه قرار داده تا ذرات معلق در آن جدا شود. بعد از سانتریفیوژ مایع بدست آمده را در آون و در دمای ۹۲ درجه سانتیگراد قرار داده تا شیره غلیظی باقی بماند. رسوبات خشک شده را وزن نموده تا وزن مقدار ماده حل نشده

التهابی نقش اساسی در کولیت اولسراتیو دارند. از این میان TNF- α مهمترین سایتوکاین پیش التهابی شناخته شده است. TNF- α باعث القاء تولید گونه های فعال اکسیژن و فعال سازی ژن های پاسخ دهنده به استرس اکسیداتیو و در نتیجه تقویت و طولانی کردن التهاب می شود (۱۸). IL-10، یک سایتوکاین چندعملکردی مهم است که نقش کلیدی در پاسخ التهابی بازی می نماید و به عنوان سایتوکاین ضد التهابی عمل می کند (۱۹). همچنین، سیکلواکسیژناز (Cyclooxygenase, COX) آنزیمی کلیدی در تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندینها بوده و دارای دو ایزوآنزیم COX-I و COX-II است که هر دو به وسیله داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی مهار می شوند و بنابراین در کاهش التهاب می توانند موثر باشند (۲۰).

با توجه به مطالعات متعددی که در ارتباط با اثرات مفید آلوئه ورا ذکر گردیده است (۵-۸)، بنابراین در مطالعه حاضر به بررسی نقش سایتوکاین های درگیر در روند التهاب مانند TNF- α و IL-10 و همچنین پروستاگلندین ای ۲ (Prostaglandin E2, PGE 2) و آنزیم COX II در مدل کولیت اولسراتیو القا شده با اسید استیک در موش صحرایی و اثر ژل آلوئه ورا بر این سایتوکاین ها پرداختیم.

مواد و روش ها

در این مطالعه از ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی 250 ± 200 گرم استفاده شد. موش ها با رعایت قوانین نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پزشکی در شرایط دمایی ۲۰ تا ۲۲ درجه ی سانتیگراد و دوره ی روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می شدند و دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. با استفاده از مقالات مشابه حجم نمونه محاسبه گردید (۵) و باین اساس، حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه که هر گروه شامل ۸ سر موش صحرایی است، تقسیم شدند و در هر گروه

اندازه گیری فاکتور پیش التهابی $TNF-\alpha$ ، فاکتور ضد التهابی $IL-10$ ، $PGE 2$ و $COX II$ را با استفاده از کیت های الایزا و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده (eBioscience) مورد بررسی قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل داده ها:

داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 20 انجام شد. بعد از اثبات نرمال بودن داده ها، جهت بررسی گروه ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (one way ANOVA) و تست تعقیبی Tukey استفاده شد. تفاوت ها در سطح کمتر از 0.05 ($P < 0.05$) معنی دار در نظر گرفته شدند.

یافته ها

تغییرات سطح فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا ($TNF-\alpha$): غلظت $TNF-\alpha$ در گروه سالم $12/12 \pm 168/65$ بود که بعد از القای کولیت به $42/71 \pm 279/68$ افزایش یافت که تفاوت معنی داری با گروه سالم داشت ($P < 0.001$). درمان با عصاره ی آبی آلوئه ورا میزان $TNF-\alpha$ را به $40/86 \pm 204/16$ کاهش داد که این کاهش در مقایسه با گروه کولیت معنی دار بود ($P < 0.05$). سولفاسالازین نیز این مقدار را به $8/53 \pm 176/06$ کاهش داد که در مقایسه با گروه کولیت معنی دار بود ($P < 0.01$). (نمودار ۱).

بدست آید و با کم نمودن از مقدار اولیه وزن ماده حل شده محاسبه گردید. سپس عصاره به صورت خوراکی به حیوان داده شد (۲۱).

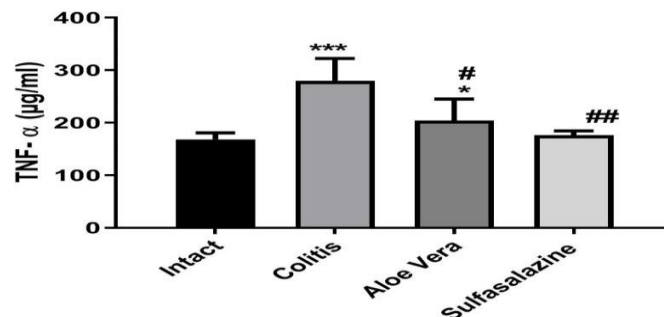
روش القای کولیت اولسراتیو حاد:

حیوانات به مدت ۲۴ ساعت قبل از آزمایش از دسترسی به غذا محروم شدند. سپس هر حیوان پس از بیهوشی با اتر در وضعیت خوابیده به پشت قرار گرفت و یک لوله پلی اتیلن با قطر خارجی ۲ میلی متر را تا ۸ سانتی متر از طریق رکتوم وارد کردیم. سپس ۲ میلی لیتر استیک اسید دو درصد (شرکت فناوران، کد 0834110307470001) به داخل کولون وارد و به مدت ۳۰ ثانیه در کولون نگه داشته و سپس اجازه خروج داده شد. در روز هشتم تیمار، حیوانات قربانی و سپس کولون خارج شده و قسمت ابتدایی برای بررسی فاکتورهای مرتبط با التهاب در فریزر $-80^{\circ}C$ درجه سانتی گراد نگهداری شد (۲۱).

روش تهیه هموژن بافتی:

ابتدا 0.1 گرم بافت کولون را وزن کرده و سپس با بافر فسفات ($pH=7.4$) با دستگاه هموژنایزر، هموژن کردیم. سپس بافت هموژن شده را با دور 1500 به مدت 5 دقیقه سانتریفیوژ کردیم. سپس مایع رویی را برای اندازه گیری فاکتورهای $TNF-\alpha$ و $IL-10$ و سایر فاکتورها جدا کردیم.

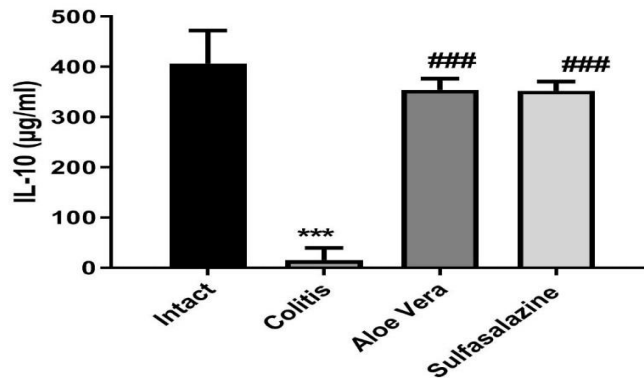
روش اندازه گیری فاکتورهای $TNF-\alpha$ ، $IL-10$ ، $PGE 2$ و $COX II$:



نمودار ۱: تغییرات غلظت $TNF-\alpha$ بافتی در گروه های مختلف کنترل، کولیت القا شده با اسید استیک، درمان با آلوئه ورا، درمان با سولفاسالازین. داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش و $***P < 0.001$ ، $*P < 0.05$ ، در مقایسه با گروه کنترل و $\#P < 0.05$ ، $##P < 0.01$ در مقایسه با گروه کولیت درمان نشده می باشد.

تغییرات سطح فاکتور اینترلوکین ۱۰ (IL-10):
 غلظت IL-10 در گروه سالم $406/66 \pm 65/47$ بود که بعد از القای کولیت به $24/04 \pm 15/250$ کاهش یافت که تفاوت معنی داری با گروه سالم داشت ($P < 0/001$). درمان با عصاره ی آبی آلوئه ورا میزان IL-10 را به $22/36 \pm$

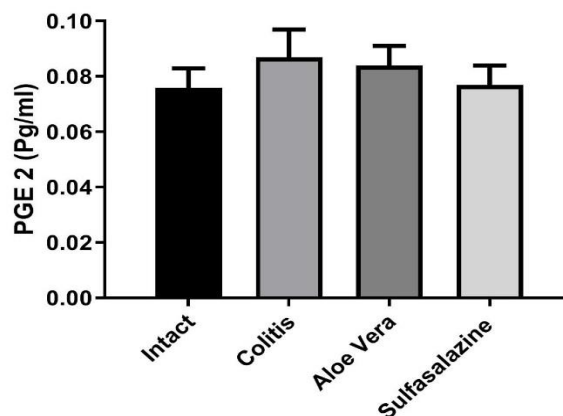
افزایش داد که این افزایش در مقایسه با گروه کولیت معنی دار بود ($P < 0/001$). سولفاسالازین نیز این مقدار را به $18/49 \pm 352/32$ افزایش داد که در مقایسه با گروه کولیت معنی دار بود ($P < 0/001$). (نمودار ۲).



نمودار ۲: تغییرات غلظت IL-10 بافتی در گروه های مختلف کنترل، کولیت القا شده با اسید استیک، درمان با آلوئه ورا، درمان با سولفاسالازین. داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش و $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل و $###P < 0.001$ در مقایسه با گروه کولیت درمان نشده می باشد.

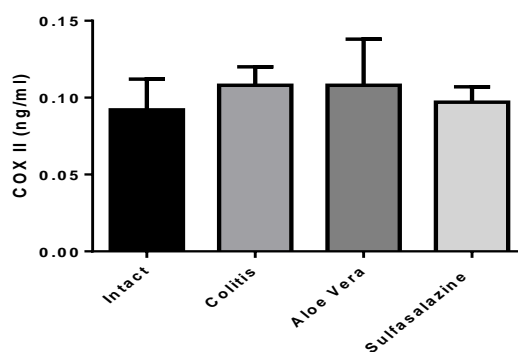
تغییرات سطح پروستاگلندین E2 (PGE 2):
 غلظت PGE 2 در گروه سالم $0/076 \pm 0/007$ بود که بعد از القای کولیت به $0/01 \pm 0/087$ افزایش یافت که تفاوت معنی داری با گروه سالم نداشت. درمان با عصاره ی آبی

آلوئه ورا میزان PGE 2 را به $0/007 \pm 0/084$ کاهش داد که این کاهش نیز در مقایسه با گروه کولیت معنی دار نبود. سولفاسالازین نیز این مقدار را به $0/007 \pm 0/077$ کاهش داد که در مقایسه با گروه کولیت معنی دار نبود (نمودار ۳).



نمودار ۳: تغییرات غلظت PGE 2 بافتی در گروه های مختلف کنترل، کولیت القا شده با اسید استیک، درمان با آلوئه ورا، درمان با سولفاسالازین. داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش ارائه شد.

آلونه ورا ميزان COX II را کاهش نداد (0.10 ± 0.03). درمان با سولفاسالازين فعاليت اين آنزيم را را به 0.10 ± 0.01 0.097 کاهش داد که در مقايسه با گروه کوليت معنی دار نبود (نمودار ۴).



نمودار ۴. تغييرات غلظت COX II بافتی در گروه های مختلف کنترل، کوليت القا شده با اسيد استيک، درمان با آلونه ورا، درمان با سولفاسالازين. داده ها به صورت میانگين \pm انحراف معيار گزارش ارائه شد.

های بافتی گردید. هايپرپلازی عضله مخاطی، لنفوپلاسماسیتوز، هايپرپلازی سلول های اندوکرين و ایجاد بافت فيروتیک به دنبال درمان با آلونه ورا و سولفاسالازين مشاهده شده است (۲۱).

گیاهان دارویی قدمت طولانی در طب سنتی بسیاری از کشورها دارند و به علت اثر مناسب درمانی و طبیعی بودن بسیاری از ترکیبات مؤثر آنها و عوارض جانبی کم، مورد توجه محققان قرار گرفته اند (۲۶). آلونه ورا یک گیاه قدیمی است که دارای سابقه طولانی برای مصارف پزشکی می باشد، که می تواند باعث بهبود عملکرد سیستم ایمنی و افزایش سرعت ترمیم بافتی گردد و همچنین دارای خواص ضد التهابی می باشد (۲۷). ترکیبات موجود در آلونه ورا مانند گلوکومانان و گبیرلین، با تاثیر روی رسپتورهای فيروبلست، می تواند باعث تکثیر و فعالسازی فيروبلست ها گردد (۲۸). آلونه ورا مسیر سيكلواکسیژناز را غير فعال می کند و تولید پروستاگلاندین E2 را توسط اسيد آراشیدونیک در التهاب القاء شده با کاراگنین در کف پای

تغييرات سطح فعاليت آنزيم سيكلواکسیژناز دو (COX II):

ميزان COX II در گروه سالم 0.02 ± 0.092 بود که بعد از القای کوليت به 0.12 ± 0.108 افزایش یافت که تفاوت معنی داری با گروه سالم نداشت. درمان با عصاره ی آبی

بحث

القا کوليت با تزریق درون رکتومی اسيد استيک یکی از مدل های استاندارد ایجاد مدل تجربی کوليت اولسراتيو و از شبیه ترین مدل ها به کوليت انسان است. تزریق استيک اسيد به درون کولون موش آزمایشگاهی موجب پاسخ های حاد و شدید التهابی می گردد که با تغييرات ماکروسکوپی و آسیب های میکروسکوپی دیواره کولون، زخم، ادم ساب موكوزا و کاهش تعداد سلول های جامی شکل مشخص می گردد (۲۴). بیماری های التهابی روده در بسیاری از موارد به طور موثری با داروهای ضد التهابی مانند سولفاسالازين و متابوليت آن، ۵-آمینوسالیسیلات درمان می گردند و لیکن حائز اثرات جانبی هستند (۲۵). در این مطالعه از سولفاسالازين به عنوان کنترل مثبت استفاده گردید. تجویز سولفاسالازين قبل از ایجاد کوليت موجب کاهش شدت التهاب، آسیب های ماکروسکوپی و میکروسکوپی کولون گردید. تجویز آلونه ورا بعد از ایجاد کوليت مشابه سولفاسالازين موجب کاهش آسیب های التهابی و آسیب

،سایتوکاینی با چند عملکرد در تنظیم سیستم ایمنی و التهاب است. این اینترلوکین موجب کاهش بیان سایتوکاین های لنفوسیت T کمک کننده یک و پادتنهای مجموعه سازگاری بافتی اصلی کلاس دو می شود. IL-10 همچنین موجب افزایش تکثیر و بقای لنفوسیت های B و تولید آنتی بادی میشود. IL-10 میتواند فعالیت NF-KB را مسدود کند (۳۵). در مطالعه ای که توسط شوله ور و همکاران صورت گرفت نشان داده شد که اثرات ضد التهابی آلوئه ورا همراه با کاهش تولید نیتریک اکساید است که منجر به کاهش آزادسازی مدیاتورهای التهابی مانند TNF- α و افزایش مدیاتورهای التهابی مانند IL-10 می گردد (۳۶).

با توجه به مطالعات متعدد صورت گرفته شده توسط آلوئه ورا و مشاهده اثرات قابل توجه آلوئه ورا در کاهش التهاب، ادم، نکروز و کاهش بافت آسیب دیده، می توان نتیجه گیری کرد که این بهبود می تواند ناشی از ویژگی های ضد التهابی، ضد میکروبی و ویژگی های ترمیم کننده بافتی آلوئه ورا باشد (۳۷-۴۰). در مطالعه ای که اثرات ضد التهابی و ضد اولسری عصاره ی آبی-الکلی آلوئه ورا را مورد بررسی قرار دادند مشاهده شد که عصاره ی آبی - الکلی این گیاه واجد ویژگی های ضد التهابی و ضد اولسری در ادم ایجاد شده با فرمالدهید در کف پای موش صحرایی می باشد (۴۱). در مطالعه ی دیگری که توسط ایملمنام و همکاران صورت گرفت به بررسی اثرات آلوئه ورا و سوکرافات بر سطوح سایتوکاین های معدی و ترمیم آن پرداختند. نتایج نشان داد که اسید استیک ۲۰ درصد باعث القای التهاب معدی، افزایش سطوح TNF- α و کاهش مقادیر IL-10 گردید. ولیکن درمان با آلوئه ورا باعث کاهش سطوح TNF- α و افزایش IL-10 گردید و سرعت ترمیم اولسر معدی را پیش برد که تا حدودی با نتایج مطالعه ما هماهنگ بود (۲۲).

در مطالعه ای که اثرات ضد التهابی ژل آلوئه ورا را بر مخاط کولورکتال انسانی مورد بررسی قرار دادند، مشاهده شد که استفاده خوراکی از قسمت ژلی آلوئه ورا باعث

موش صحرایی کاهش می دهد (۲۸). برادی کیناز موجود در آلوئه ورا می تواند برادی کینین که یک میانجی التهابی است را کاهش دهد (۲۹). همچنین آلوئه ورا باعث کاهش تولید اینترلوکین های التهابی مانند IL-1 β و TNF- α می شود و از این طریق باعث کاهش التهاب می گردد (۲۸). TNF- α از واسطه های پیش التهابی است که نقش مهمی در ایجاد بیماری های التهابی روده از جمله کولیت اولسراتیو ایفا می کند (۳۰). افزایش سطح سرمی TNF- α در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو تاییدی بر این ارتباط است (۳۱).

توانایی آلوئه ورا در ایجاد اثرات ضد التهابی در طرحی مشابه با سولفاسالازین نشان می دهد که اثرات ضد التهابی آلوئه ورا نیز ساز و کارهای مشابهی دخالت دارد. سولفاسالازین تکثیر سلول های T، عملکرد نوتروفیل ها و ماکروفاژها (۳۲)، ترشح پروستاگلندین ها و TNF- α و فاکتور رونویسی NF-KB را مهار میکند (۳۳). بخشی از اثرات آلوئه ورا احتمالاً مربوط به اثرات ضد التهابی می باشد. آلوئه ورا فاکتور رونویسی NF-KB را مهار میکند و فعالیت القا شده TNF- α را به وسیله NF-KB متوقف می سازد (۱۲).

اینترلوکین ها، سایتوکاین های ساخته شده توسط انواع گویچه های سفید خون هستند که اغلب بر لنفوسیت های دیگر مؤثر هستند. این ترکیبات در سیستم ایمنی نقش مهمی دارند. این پروتئینها به سبب دارا بودن تنوع زیاد، عملکردهایی خارج از سیستم ایمنی هم دارند. جهش های فقدان عملکرد در گیرنده ی IL-10 به کولیت اولسروز شدید، در ارتباط است و این ارتباط احتمالاً به خاطر نقص مسیر سیگنالینگ IL-10 است (۳۴). ژن IL-10، عامل مهار تولید سایتوکاین است که در مهار پاسخهای التهابی و ایمنی نقش دارد. IL-10 از سلولهای مونوسیت و نیز از لنفوسیت T کمک کننده ماکروفاژ و لنفوسیت T تنظیم کننده و ماست سل ترشح می شود و بر سلولهای لنفوسیت T کمک کننده، لنفوسیت های B، ماست سل تاثیر می گذارد. IL-10

در بافت کولون گردید، که نشانگر اثرات ضد التهابی ژل آلوئه ورا می باشد و می توان از این گیاه به عنوان یک مکمل درمانی در بیماری التهابی روده استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی با کد اخلاق ۴۸۲پ۹۱ می باشد که در سال ۱۳۹۳ در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی انجام گرفت و به تایید شورای اخلاق دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی رسیده است. بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی جهت حمایت مالی این تحقیق تشکر و قدردانی می شود.

کاهش التهاب در بیماران با بیماری التهابی روده می شود. در این مطالعه دیده شد که ژل آلوئه ورا به صورت وابسته به دوز باعث مهار تولید متابولیت های واکنشی اکسیژنی شده، همچنین ژل این گیاه باعث مهار تولید PGE 2 و IL-8 گردید (۴۲). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۲۰ توسط بهرامی و همکاران صورت گرفت نتایج نشان داد که اثرات درمانی دوز ۵۰ میلی گرم آلوئه ورا در مدل کولیت اولسراتیو القاء شده با اسید استیک کاملاً مشهود هست (۴۳).

نتیجه گیری

بنابراین با توجه به نتایج گفته شده مشخص گردید که عصاره آبی ژل آلوئه ورا باعث کاهش مقادیر فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و افزایش فاکتور ضد التهابی اینترلوکین ده

منابع

- Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umopathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon.* 2019;65(12):100851.
- Marafini I, Sedda S, Dinallo V, Monteleone G. Inflammatory cytokines: from discoveries to therapies in IBD. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(11):1207-17.
- Zhou Q, Shen Z-F, Wu B-s, Xu C-b, He Z-q, Chen T, et al. Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol res pract.* 2019;2019.
- Chassaing B, Aitken JD, Malleshappa M, Vijay-Kumar M. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Curr protoc immunol.* 2014;104(1):15.25. 1-15.25. 14.
- Tanideh N, Afaridi E, Mehrabani D, Azarpira N, Hosseinzadeh M, Amini M, et al. The healing effect of *Berberis vulgaris* in acetic acid-induced ulcerative colitis in rat. *Middle East J Sci Res.* 2014;21(8):1288-94.
- Che C. Plants as a source of apotential anti viral agents. *Economic and medicinal plant research.* Academic Press. london; 1991.
- Mehrabani D, Nasibi M, Izadpanah A, Tanideh N, Amini M, Hosseini S. The Comparison of two methods of steroid therapy via appendicostomy and enema in experimental acetic acid induced ulcerative colitis in dog. *World Appl Sci J.* 2013;26(12):1538-45.
- Tanideh N, Akbari Baseri F, Jamshidzadeh A, Ashraf M, Kuhi O, Mehrabani D. The healing effect of strawberry extract on acetic acid-induced ulcerative colitis in rat. *World Appl Sci J.* 2014;31(3):281-8.
- Tanideh N, Masoumi S, Hosseinzadeh M, Safarpour AR, Erjaee H, Koochi-Hosseinzadeh O, et al. Healing effect of pistacia atlantica fruit oil extract in acetic Acid-induced colitis in rats. *Iran j med sci.* 2014;39(6):522-8
- Zargari-Samadnejad A, Mehrvarz S, Allizadeh-Naeini S, Tanideh N. Healing effect of Licorice extract in acetic acid-induced ulcerative colitis in rat. *Res Pharma Sci.* 2012;7(5):837.
- Gupta VK, Malhotra S. Pharmacological attribute of Aloe vera: Revalidation through experimental and clinical studies. *Ayu.* 2012;33(2):193-6.
- Lee KH, Kim JH, Lim DS, Kim CH. Anti-leukaemic and anti-mutagenic effects of Di (2-ethylhexyl) phthalate isolated from Aloe vera Linne. *J Pharm Pharmacol.* 2000;52(5):593-8.
- Asamenew G, Bisrat D, Mazumder A, Asres K. In vitro antimicrobial and antioxidant activities of anthrone and chromone from the latex of Aloe harlana Reynolds. *Phyto Res.* 2011;25(12):1756-60.

15. Gomes de Melo J, de Sousa Araújo TA, e Castro TNdA, Lyra de Vasconcelos Cabral D, Do Desterro Rodrigues M, Carneiro do Nascimento S, et al. Antiproliferative activity, antioxidant capacity and tannin content in plants of semi-arid northeastern Brazil. *Molecules*. 2010;15(12):8534-42.
16. Akev N, Turkey G, Can A, Gurel A, Yildiz F, Yardibi H, et al. Tumour preventive effect of Aloe vera leaf pulp lectin (Aloctin I) on Ehrlich ascites tumours in mice. *Phytother Res*. 2007;21(11):1070-5.
17. De Melo JG, Santos AG, de Amorim ELC, Nascimento SCd, de Albuquerque UP. Medicinal plants used as antitumor agents in Brazil: an ethnobotanical approach. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011.
18. Liu X, Wang J. Anti-inflammatory effects of iridoid glycosides fraction of *Folium syringae* leaves on TNBS-induced colitis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2011;133(2):780-7.
19. Veenbergen S, Li P, Raatgeep H, Lindenberg-Kortleve D, Simons-Oosterhuis Y, Farrel A, et al. IL-10 signaling in dendritic cells controls IL-1 β -mediated IFN γ secretion by human CD4 $^{+}$ T cells: relevance to inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol*. 2019;12(5):1201-11.
20. Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO, Dang C, Howe LR, Weksler BB, et al. Cyclo-oxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *lancet oncol*. 2001;2(9):544-51.
21. Keshavarzi Z, Alikhani V, Vatanchian M, Tabatabaei Yazdi A, Bibak B, Mohebbati R. Effects of Aloe Vera Gel on Gastric Acid Secretion and Colon Histopathology in Ulcerative Colitis Model induced by Acetic Acid in Rats. *J Zanjan Univ Med Sci* 2013; 95 (22): 1-11.
22. Eamlamnam K, Patumraj S, Visedopas N, Thong-Ngam D. Effects of Aloe vera and sucralfate on gastric microcirculatory changes, cytokine levels and gastric ulcer healing in rats. *World J Gastroenterol*; 2006;12(13):2034-9
23. Hagar HH, El Medany A, El Eter E, Arafa M. Ameliorative effect of pyrrolidinedithiocarbamate on acetic acid-induced colitis in rats. *Europ j pharmacol*. 2007;554(1):69-77.
24. Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995;109(4):1344-67.
25. Garjani A, Davaran S, Rashidi M, Malek N. Protective effects of some azo derivatives of 5-aminosalicylic acid and their pegylated prodrugs on acetic acid-induced rat colitis. *DARU J Pharmaceutic Sci*. 2004;12(1):24-30.
26. Lin K-Y, Uen Y-H. Aloe-emodin, an anthraquinone, in vitro inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon carcinoma cells. *Oncol letters*. 2010;1(3):541-7.
27. Rajeswari R, Umadevi M, Rahale CS, Pushpa R, Selvavenkadesh S, Kumar KS, et al. Aloe vera: the miracle plant its medicinal and traditional uses in India. *J Pharmacog Phytochem*. 2012;1(4):118-24.
28. Tanwar R, Gupta J, Asif S, Panwar R, Heralgi R. Aloe Vera and its uses in Dentistry. *Indian J Dent Adv*. 2011;3(4):656-8.
29. Sajjad A, Subhani Sajjad S. Aloe vera: An ancient herb for modern dentistry—A literature review. *J Dent Surg*. 2014;2014.
30. Wang J, Fu YX. Tumor necrosis factor family members and inflammatory bowel disease. *Immunol reviews*. 2005;204(1):144-55.
31. Sands BE, Kaplan GG. The role of TNF α in ulcerative colitis. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(8):930-41.
32. MacDermott RP. Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid. *American J Gastroenterol*. 2000;95(12):3343.
33. Collier H, Francis AA, McDonald-Gibson WJ, Saeed S. Inhibition of prostaglandin biosynthesis by sulphasalazine and its metabolites. *Prostaglandins*. 1976;11(2):219-25.
34. Budak F, Göral G, Heper Y, Yılmaz E, Aymak F, Baştürk B, et al. IL-10 and IL-6 gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in Brucellosis. *Cytokine*. 2007;38(1):32-6.
35. Naeimi M, Zahmatkesh Roudsari R. Detection of IL-10 gene polymorphisms in patients with ulcerative colitis in Northern Iran. *Med Sci J Islamic Azad Univers-*. 2019;29(2):141-9.

36. Sholehvar F, Mehraban D, Yaghmaei P, Vahdati A. The effect of aloe vera gel on viability of dental pulp stem cells. *Dent Traumatol*. 2016;32:390–6.
37. Sholehvar F, Mehraban D, Yaghmaei P, Vahdati A. The effect of aloe vera gel on viability of dental pulp stem cells. *Dent Traumatol*. 2016;32:390–6.
38. Hajhashemi V, Ghannadi A, Heidari AH. Antiinflammatory and wound healing activities of *Aloe littoralis* in rats. *Res Pharm Sci*. 2012;7:73–8.
39. Coskun S, Gulec EG, Balabanli B, Acarturk F. Effects of epidermal growth factor on lipid peroxidation and nitric oxide levels in oral mucosal ulcer healing A time-course study. *Surg Today*. 2007;37:570–4.
40. Dehury S, Tripathy J. Effect of Aloe Vera Leaf Extract in Animal Model of Ulcerative colitis. *Europ j pharmaceutical med res*. 2017;4:346–50.
41. Metowogo K, Agbonon A, Eklugadegbeku K, Aklikokou A, Gbeassor M. Anti-ulcer and anti-inflammatory effects of hydroalcohol extract of *Aloe buettneri* A. Berger (Liliaceae). *Trop j pharmaceutic res*. 2008;7(1):907-12.
42. Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, Holt H, Tsironi E, De Silva A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(7):739-47.
43. Bahrami G, Malekshahi H, Miraghaee S, et al. Protective and Therapeutic Effects of Aloe Vera Gel on Ulcerative Colitis Induced by Acetic Acid in Rats. *Clin Nutr Res*. 2020;9(3):223-234.