

بررسی اثرات عصاره گیاه کامیفورا میرا در ترمیم آسیب تجربی عصب

سیاتیک در خرگوش

رحیم عزیزاده^۱، غلامرضا عابدی^{۱*}، جواد اشرفی هلان^۲، کورش منصوری^۳

چکیده

اعصاب محیطی ساختارهای هستند که مکرر تحت تأثیر ضایعات ضربه‌ای قرار می‌گیرند. میرا گیاهی که در طب سنتی کاربرد فراوانی دارد از خانواده BURSERACEAE می‌باشد. این گیاه در گذشته به صورت گسترده در درمان تب، دردهای معده، بیماری‌های کیسه صفرا، عفونت‌های پوستی، آمنوره، درد، دیسمنوره، تومورها، دردهای قفسه سینه و نیش زنبور در هند، چین، ایتالیا و یونان مورد استفاده قرار می‌گرفته است. در این مطالعه تعداد ۳۰ سر خرگوش نر بالغ از نژاد نیوزلندی مورد استفاده قرار گرفت. تحت بیهوشی عمومی، عصب سیاتیک اندام حرکتی راست قطع گردید و سپس با استفاده از نخ ۰-۶ تک رشته‌ای، لبه‌های قطع شده عصب سیاتیک همدانگی ایجاد شد. سپس خرگوش‌ها به ۶ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه ۱ (گروه کنترل) درمانی بر روی آن صورت نگرفت، گروه ۲ تحت درمان با پایه ژل (اوسرین) قرار گرفت، گروه ۳ تحت درمان با کامیفورا ۲/۵ درصد، گروه ۴ تحت درمان با پلاسمای کامیفورا ۵ درصد، گروه ۵ کامیفورا ۱۰ درصد قرار گرفت، گروه ۶ تحت درمان کامیفورا ۲۰ درصد قرار گرفت. بعد از ۴۵ روز از محل عصب سیاتیک آزرد شده نمونه‌های بافتی برای ارزیابی تغییرات آسیب‌شناسی بافتی برداشته شد و آنالیز آماری صورت گرفت. در این مطالعه پارامترهایی مثل خونریزی، التهاب، پرخونی و فیبرویلازی بررسی گردید. بر طبق نتایج به دست آمده در این مطالعه، عصاره گیاه کامیفورا میرا با درصد ۲/۵ و ۵٪ دارای اختلاف معنی دار با سایر گروه‌ها می‌باشد. بر اساس نتایج به دست آمده عصاره گیاه کامیفورا میرا دارای اثرات التیام بخشی مناسب و قابل قبولی بر روند ترمیم آسیب عصب سیاتیک در خرگوش می‌باشد.

واژگان کلیدی: عصاره کامیفورا میرا، عصب سیاتیک، خرگوش.

تاریخ دریافت: ۹۵/۳/۲ تاریخ پذیرش: ۹۵/۶/۱۵

مقدمه

یکی از مشکلات شایع در تخصص اعصاب، آسیب‌دیدگی اعصاب محیطی است. معمولاً به دلیل سرعت کم، ترمیم ماه-ها طول می‌کشد تا در صورت امکان، عصب به وضعیت طبیعی خود برگردد و در این مدت عضلات ناحیه دچار آتروفی شده و عضو مربوطه به طور کامل یا ناقص عملکرد طبیعی خود را از دست می‌دهد. تاکنون برای حل این مشکل، روش‌های متعددی از جمله جراحی، فیزیوتراپی، استفاده از پلاکت غنی شده برای تسریع روند التیام و ... مطرح شده‌اند، ولی مطالعات وسیعی بر روی اثرات ترمیمی گیاهان بر روی اعصاب صورت نگرفته است. در سال ۲۰۱۲ نیز اثرات گیاه کامیفورا میرا در محیط آزمایشگاهی بررسی و تاثیر آن در بر روی عصب نشان داده شد. نوروپاتی‌های محیطی به طیف وسیعی از سندرم‌های بالینی که فیبرها و سلول‌های عصبی (شامل فیبرهای حسی، حرکتی و اتوماتیک) را تحت تاثیر قرار می‌دهد، اشاره دارد. سبب‌شناسی آسیب تروماتیک اعصاب محیطی شامل له شدگی، کشیدگی، ایسکمی و مکانیسم‌های غیر معمول مانند دما، شوک الکتریکی، پرتودهی و ارتعاشات می‌باشد. پارگی بدلیل بریده شدن توسط چاقو، شیشه، تیغ، و یا شکستگی‌های استخوان-های بلند ۳۰٪ آسیب‌های عصبی شدید را بوجود می‌آورد(۲). کامیفورا دارای بیش از ۱۵۰ گونه می‌باشد که در

* دانش‌آموخته گروه جراحی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران grabedicha@gmail.com

۲. گروه پاتوبیولوژی، واحد تریز، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۳. طب فیزیکی و توانبخشی بیمارستان شفا یحیانیان، دانشکده پزشکی، دانشگاه ایران، تهران، ایران

صورت گرفته صورت گرفته نشان می‌دهد که این گیاه دارای فعالیت ضد التهابی، ضد انگلی، ضد میکروبی، محافظ کبدی، آنتی اکسیدان، محافظ قلبی و دارای خواص ضد دیابتی و غیره می‌باشد (۱۰). مطالعاتی که اخیراً صورت گرفته نشان-دهنده خاصیت محافظت عصبی گیاه کامیفورا میرا می‌باشد. اجزاء جدا شده از این گیاه برای درمان بیماری پارکینسون مفید هستند. اجزاء جدا شده از این گیاه شامل هفت جزء سکوتیترین می‌باشد (۱۵ و ۱۴). یک زخم یا آسیب بافتی همانند نسوج نرم، تاندون و حتی عصب برای بازسازی نیاز به محرک‌های التیامی دارد. هدف از این مطالعه تعیین اثرات رژنراسیون عصبی کامیفورا میرا بر روی اعصاب محیطی می‌باشد.

مواد و روش کار

تهیه عصاره گیاهی

گیاه مورد استفاده در این مطالعه، از مرکز پژوهشکده گیاهان دارویی تهیه شد و مورد تایید فارماکولوژی دانشکده داروسازی قرار گرفت. عصاره اتانولی کامیفورا میرا توسط روش سوکسیله به وسیله استفاده از ۵۰۰ میلی‌لیتر اتانول ۹۵٪ به ازای ۱۰۰ گرم از وزن خشک ماده گیاهی تهیه و عصاره خالص گردید.

حیوانات مورد استفاده و انجام عمل جراحی

حیوانات قبل از شروع کار، تحت شرایط مشابه با رژیم غذایی یکسان نگهداری و تست مدفوع جهت انگل‌زدایی قرار گرفتند. جهت پیش بیهوشی از دیازپام به میزان ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت عضلانی و برای بیهوشی عمومی از کتامین هیدروکلراید ۱۰٪ به میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و زایلازین هیدروکلراید ۲٪ به مقدار ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل عضلانی استفاده گردید. پس از ایجاد بیهوشی و حالت گماری

نواحی گرمسیری بخصوص شمال شرقی آفریقا، جنوب عربستان و هند پخش شده‌اند (۱۴ و ۵). گونه‌های گیاه کامیفورا درخت‌های کوچک یا درخچه‌هایی با شاخه‌های خاردار، پوست به رنگ خاکستری کم‌رنگ و اکسودای رزینی به رنگ قهوه‌ای مایل به قرمز مشخص می‌گردد (۱۰). کامیفورا میرا متعلق به خانواده بورسراسه‌آ می‌باشد. عصاره رزینی این گیاه در طب سنتی برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله در تب، مشکلات معده، بیماری‌های کیسه صفرا، عفونت‌های پوست، آمنوره، درد، دیسمنوره، تومورها، بیماری‌های مزمن سینه، مار گزیدگی، آرتريت، چاقی، عفونت‌های انگلی، درمان زخم در کشورهای نظیر چین، هند، رم و یونان استفاده می‌شد (۱۵ و ۱۴، ۱۱، ۹). همچنین این گیاه به عنوان یک گیاه موثر در درمان مشکلات گلو، تصلب شراین، همورئید، هپتوز، گلسترو، و هیپرگلیسمی در کشور مصر استفاده می‌شده است (۵). از اکسودای رزینی بدست آمده از این گیاه علاوه بر داروسازی در صنایع دیگر نظیر صنایع غذایی، طعم دهنده‌ها، لیگور، نوشابه، آرایشی و عطرسازی استفاده می‌گردد (۷). شکل فرآوری شده این گیاه کاربرد وسیعی در مراسم مذهبی در کلیساهای ارتدکس و کاتولیک رم و همچنین مذهب اسلام دارد (۷). صمغ این گیاه از ۳٪ - ۸٪ روغن‌های ضروری، ۳۰٪ - ۶۰٪ رزین قابل حل در آب، ۲۵٪ - ۴۰٪ رزین‌های محلول در الکل تشکیل شده-اند (۱۲ و ۱۱، ۵). تحقیقات فتوشیمی بر روی این گیاه نشان‌دهنده وجود ترپنوئیدها، استروئیدها، فلاوئیدها، لیگنان-ها، کربوهیدرات‌ها و زنجیره بلند کربنی، در گونه‌های مختلف می‌باشد (۱۱ و ۱۰، ۱). تحقیقات فارماکولوژیکی و سم‌شناسی که بر روی گونه‌های مختلف گیاه کامیفورا

درمانی بر روی آن صورت نگرفت، گروه ۲ تحت درمان با پایه ژل (اوسرین) قرار گرفت، گروه ۳ تحت درمان با کامیفورا ۲/۵ درصد، گروه ۴ تحت درمان با پلاسمای کامیفورا ۵ درصد، گروه ۵ کامیفورا ۱۰ درصد قرار گرفت، گروه ۶ تحت درمان کامیفورا ۲۰ درصد قرار گرفت. سپس عضلات، زیر جلد و پوست به روش رایج بخیه گردید. در هر گروه حیوانات تحت مراقبت بعد از عمل با استفاده از آنتی بیوتیک (اکسی تتراسیکلین ۱۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) - ضد درد (ترامادل هیدروکلراید ۴/۴ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن عضلانی) قرار گرفتند. حضور تورم یا التهاب در ناحیه، باز شدن بخیه‌ها و وجود ترشحات یا عفونت‌های احتمالی موضع روزانه بررسی می‌شد. بعد از چهل و پنج روز از محل عصب سیاتیک آزاده شده سمت چپ، نمونه‌های بافتی برای ارزیابی تغییرات آسیب‌شناسی و تعیین تعداد نورون‌ها، تعداد سلول‌های شوان و تعداد آکسون‌ها، برداشت گردید. برای توصیف ضایعات از درجه بندی (grading) نیمه کمی (Semi quantitatively) استفاده گردید (جدول ۱).

دام به پهلو، موضع عمل خلفی تراشیده و محلول بنادین و الکل، شستشو و ضد عفونی گردید و موضع عمل شان گذاری شد. در این مطالعه تعداد ۳۰ سر خرگوش نر بالغ از نژاد نیوزلندی با داشتن ۶ ماه سن و وزنی بین ۲ تا ۲/۵ کیلوگرم مورد استفاده قرار گرفت. تحت بیهوشی عمومی در شرایط کامل عاری از آلودگی با ایجاد برشی به طول ۵ سانتیمتر بر روی پوست ناحیه‌ی استخوان ران در اندام حرکتی چپ صورت گرفت و بعد از برش بر روی عضله فشارنده نیام پهن، عضلات پهن خارجی و عضله دو سر رانی در معرض دید قرار گرفتند و بعد از جداسازی این عضلات، عصب سیاتیک مشخص گردید. بعد از جداسازی بافت اطراف و تثبیت آن با استفاده از بخیه‌های نگهدارنده عصب از قسمت وسط توسط تیغ بیستوری قطع گردید و سپس با استفاده از نخ ۶-۰ تک رشته‌ای لبه‌های قطع شده عصب سیاتیک با استفاده از بخیه‌های تک ساده در ناحیه‌ی اپی‌نورون همدهانی ایجاد شد و ماده مورد نظر بر روی عصب قرار گرفت و بخشی از عضله فشارنده نیام پهن برای جلوگیری از جذب شدن ماده مورد نظر توسط عضلات بر روی عصب قرار گرفت. در گروه ۱ (گروه کنترل)

جدول ۱. درجه بندی ضایعات پاتولوژیکی

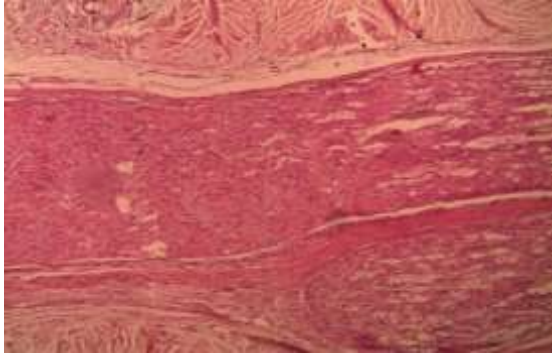
الف- درجه خفیف: مشاهده گلبول‌های قرمز در چندین ردیف (لایه) در داخل عروق خونی بویژه مویرگها	پرخونی
ب- درجه ملایم (متوسط): انباشته شدن عروق خونی از گلبول‌های قرمز	
ج- درجه شدید: انباشته شدن عروق خونی از گلبول‌های قرمز همراه با اتساع شدید دهانه عروق (در همه عروق)	
الف- درجه خفیف: مشاهده کانون‌های کوچک خونریزی به تعداد ۱ الی ۲ کانون	خونریزی
ب- درجه ملایم (متوسط): مشاهده کانون‌های کوچک خونریزی به تعداد فراوان در ناحیه	
ج- درجه شدید: مشاهده خون ریزی گسترده در همه یا بخشی از بافت یا کانون‌های بزرگ متعدد از خون ریزی که در حال اتصال به هم باشند	
الف- درجه خفیف: مشاهده کانون‌های کوچک و محدود از التهاب به تعداد ۱ الی ۲ کانون	التهاب
ب- درجه ملایم (متوسط): مشاهده کانون‌های کوچک و بزرگ از التهاب به تعداد فراوان در ناحیه	
ج- درجه شدید: مشاهده التهاب شدید و گسترده در همه یا بخشی از بافت یا کانون‌های بزرگ متعدد از التهاب که در حال اتصال به هم باشند	
الف- درجه خفیف: مشاهده حضور بافت همبندی در ناحیه التیام و اشغال ناحیه بیش از حدی که به طور معمول در اپی‌نوریوم و پری‌نوریوم در اطراف رشته‌های اعصاب محیطی و بیش از اپی‌میزیوم و پری‌میزیوم در اطراف رشته‌های عضلانی مشاهده می‌گردد.	فیبروپلازی
ب- درجه ملایم (متوسط): مشاهده حضور بافت همبندی در ناحیه التیام و اشغال بیش از حد ناحیه التیام به وسیله بافت همبندی، به طوری که کمتر از نیمی از ناحیه التیام را بافت همبندی اشغال کرده باشد.	
ج- درجه شدید: مشاهده حضور بافت همبندی در ناحیه التیام و اشغال بیش از حد ناحیه التیام به وسیله بافت همبندی، به طوری که بیش از نیمی از ناحیه التیام را بافت همبندی اشغال کرده باشد.	

و شوان (بافت همبندی-عصبی)، التیام یافته و به اصطلاح حالت نروما (Neuroma) ایجاد گردیده بود. در گروه D (کامی) فورای ۵ درصد) التیام تنه اصلی عصب سیاتیک مشهود بود (نگاره ۱ تا ۴). در قسمت زیرین این تنه عصبی، بخشی از عصب با انتهای قطع شده در طرف مقابل خود متصل نشده بود. دلیل تکثیر غیرسازمان یافته فیبروبلاست ها، تولید رشته های کلاژن و تکثیر سلول های شوان حالت نروما پیدا کرده بود. چهره میکروسکوپی این ناحیه، بسیار شبیه به Traumatic neuroma بود و در واقع یک توده ندولر یا پیازی شکل (Bulbous)، از رشته ها و سلول های عصبی که با مقادیری بافت همبندی (رشته های کلاژن و سلول های فیبروبلاست) مخلوط شده بود ایجاد گردیده بود (نگاره های ۱ تا ۴). دلیل این امر هیپرپلازی فیبرهای عصبی و بافت های حمایت کننده آنها می دانند که پس از برش دادن تصادفی یا عمومی عصب روز می نماید، در قسمت بالا و پائین رشته عصبی، عضلات و بقایای بخیه (نخ بخیه) دیده می شد (نگاره های ۱، ۲ و ۴). به هرحال التیام تنه اصلی عصب سیاتیک بخوبی صورت گرفته بود. رشته های عصبی قطع شده در امتداد هم قرار گرفته و آکسون ها، غلاف میلین، آندونوریوم و پری نوریوم تا حدودی زیادی ترمیم شده و چهارچوب بافتی لازم برای تکثیر و جابجایی سلول های شوان، فیبروبلاست ها و سلول های آندوتلیال فراهم شده بود. به نظر می رسید تمامیت تنه اصلی عصب سیاتیک تا حد زیادی تامین گردیده بود. هرچند نواحی مربوط به تورم آکسون ها و واکنش شدن رشته های عصبی میلین دار مشهود بود (نگاره ۵) و در برخی نواحی بعثت شدت بالای آسیب وارده به تنه عصبی، حالت منظره اسفنجی (Status spongiosis) به آن می داد.

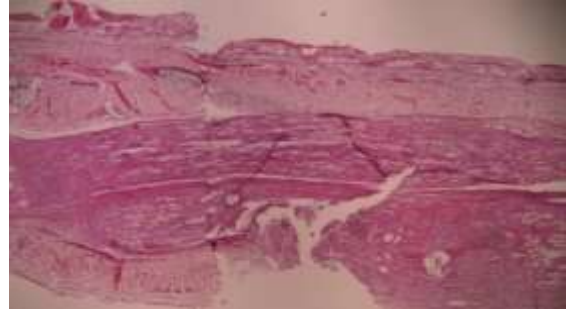
همچنین برای ارزیابی وسعت و قطر رشته های میلین دار التیام یافته و کلا عصب سیاتیک مربوطه، تعداد سلول های شوان و وسعت بافت همبندی القاء شده از درجه بندی (grading) کمی (Quantitively) استفاده گردید. به این منظور به طور میانگین ۱۰ فیلد میکروسکوپی (عدسی ۴۰) به طور تصادفی انتخاب و مورد محاسبه و یا شمارش قرار گرفت. برای ارزیابی کمی، از عدسی های چشمی میکرومتری کالیبره شده از جمله عدسی چشمی میکرومتری از نوع متقاطع (دارای خطوط افقی و عمودی مدرج) و مربعی شکل که به عدسی شطرنجی نیز معروف است بهره گرفته شد.

نتایج

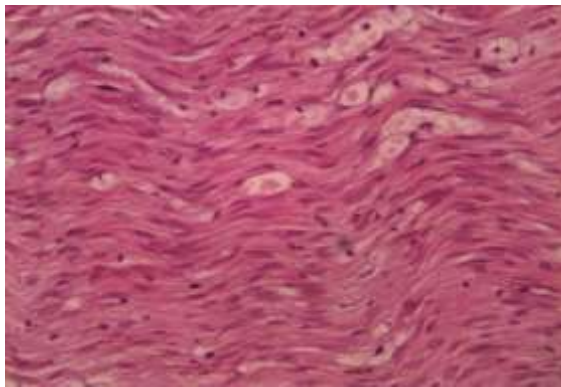
حاصل مطالعه آسیب شناختی چه از نظر ضایعات و چه از نظر ترمیم عصب نشانگر آن بود که در مقایسه با گروه کنترل، گروه های C و D (کامی فورای ۲/۵ و ۵ درصد)، بهترین اثر را در التیام داشتند، به طوری که در این گروه ها، ترمیم عصب سیاتیک به طور کامل صورت گرفته بود. القاء بافت همبندی حداقل و ساخت میلین، ترمیم رشته های عصبی، جهت رشد و تعداد سلول های شوان در وضعیت نسبتا ایده آلی قرار داشت. التیام در گروه D (کامی فورای ۵ درصد) از گروه C (کامی فورای ۲/۵ درصد) بهتر بود. التیام در گروه های E و F (کامی فورای ۱۰ و ۲۰ درصد) بخوبی گروه های C و D (کامی فورای ۲/۵ و ۵ درصد) نبود. در گروه های A و B (گروه شاهد یا کنترل و گروه پایه ژل)، التیام از طریق ایجاد بافت همبندی صورت گرفته بود و در هر گروه، انتهای بریده شده رشته های عصبی به هم نرسیده و بین آنها را بافت همبندی کلاژنه پر کرده بود. انتهای قطع شده عصب سیاتیک در هر دو طرف، با تکثیر بافتی متشکل از سلول های فیبروبلاست



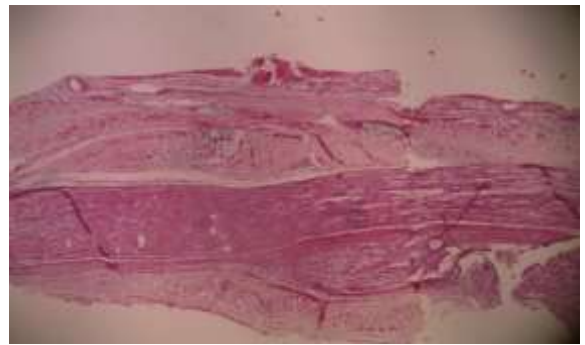
نگاره ۴- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه D=کامی فوراً ۰/۵٪): نمایی نزدیکتر از نگاره شماره ۲، التیام تنه اصلی عصب سیاتیک مشهود است. در قسمت زیرین حالت نروما و در سمت چپ و بالای تصویر مقطع عرضی بقایای نخ بخیه ها دیده می شود (H&E×۱۰۰)



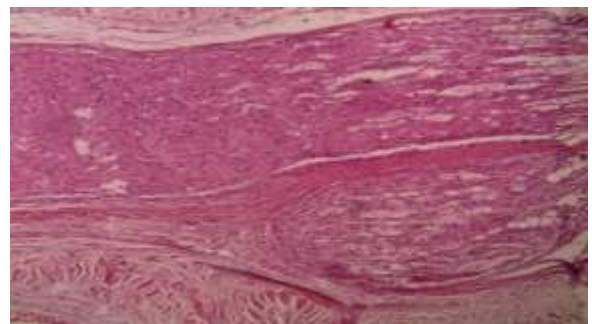
نگاره ۱- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه D=کامی فوراً ۰/۵٪): التیام تنه اصلی عصب سیاتیک مشهود است. در قسمت زیرین تنه عصبی، بخشی از عصب با انتهای قطع شده به رشته قطع شده طرف مقابل متصل نشده و حالت نروما پیدا کرده است. در قسمت بالا و پائین رشته عصبی، عضلات و بقایای بخیه (نخ بخیه) دیده می شود (H&E×۴۰)



نگاره ۵- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه D=کامی فوراً ۰/۵٪): نمایی نزدیکتر از نگاره شماره ۳، التیام تنه اصلی عصب سیاتیک بخوبی صورت گرفته است. رشته های عصبی قطع شده در امتداد هم قرار گرفته و اکسون ها، غلاف میلین، آندونوریوم و پری نوریوم تا حدودی زیادی ترمیم شده و چارچوب بافتی لازم برای تکثیر و جابجایی سلول های شوان، فیبروبلاست ها و سلول های آندوتلیال فراهم شده و تمامیت تنه اصلی عصب سیاتیک تا حد زیادی تامین گردیده بود. نواحی روشن در نیمه بالایی تصویر، مربوط به تورم اکسون ها و واکنش شدن رشته های عصبی میلین- دار است (H&E×۴۰۰)

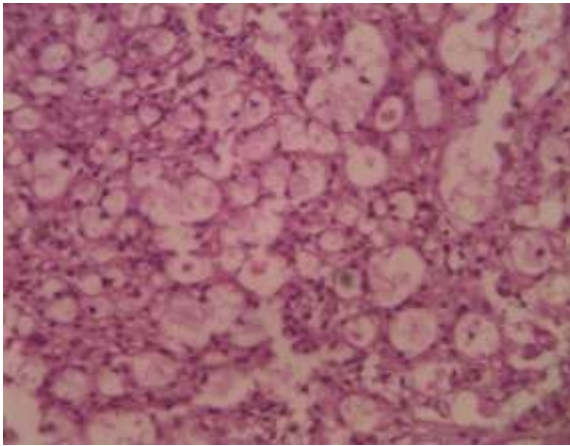


نگاره ۲- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه D=کامی فوراً ۰/۵٪): نمای دیگر از التیام تنه اصلی عصب سیاتیک، همان طور که دیده می شود در قسمت زیرین تنه عصبی، حالت نروما و در قسمت بالای رشته عصبی، عضلات و بقایای بخیه (نخ بخیه) مشهود است (H&E×۱۰۰)



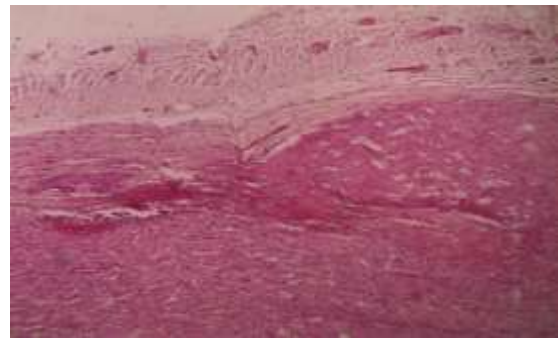
نگاره ۳- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه D=کامی فوراً ۰/۵٪): نمایی نزدیکتر از نگاره شماره ۱، التیام تنه اصلی عصب سیاتیک مشهود است. در قسمت زیرین تنه عصبی، بخشی از عصب با انتهای قطع شده به طرف مقابل متصل نشده و بدلیل تکثیر بافت همبندی و سلول های شوان حالت نروما پیدا کرده است (H&E×۲۰۰)

در خرگوش های دریافت کننده کامیفورای ۰/۲۵٪ (گروه C=کامی فوراً ۰/۲۵٪): التیام تنه اصلی عصب سیاتیک بخوبی صورت گرفته بود هرچند در مقایسه با گروه قبلی (گروه D=کامی فوراً ۰/۵٪) بافت همبندی بیشتری در محل دیده می شد و التیام کیفیت مشابه گروه یاد شده را نداشت. در این گروه،



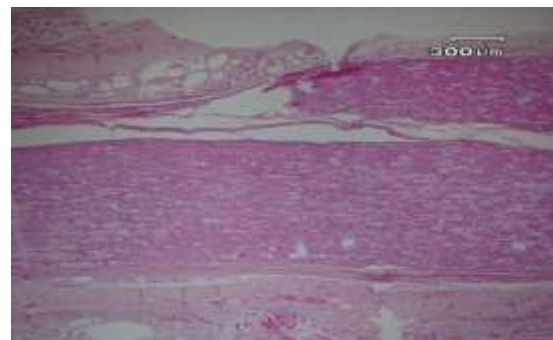
بویژه در مقطع عرضی تهیه شده از تنه عصب سیاتیک، تورم آکسون ها و واکنش شدن رشته های عصبی میلین دار بسیار شدیدتر و منظره اسفنجی شدن (status spongiosus) از گروه D (کامیفورای ۰/۵٪) قابل توجه تر بود بطوریکه محل غلاف میلین بدلیل آسیب دیدگی و عدم ترمیم کامل، بشدت متسع شده و به صورت حفرات بزرگی مشاهده می شدند. این حفرات به وسیله آندونوریوم (Normal tube) احاطه شده و در مرکز آنها اکسون های متورم دیده می شدند.

نگاره ۸- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه C=کامی فورای ۰/۲/۵٪: نمایی از مقطع عرضی بخشی از تنه عصب سیاتیک، تورم اکسون ها و واکنش شدن رشته های عصبی میلین دار بسیار بیشتر از گروه D (کامی فورای ۰/۵٪) است. حفرات بزرگ، محل غلاف میلین می باشد که بدلیل آسیب دیدگی و عدم ترمیم کامل، بشدت متسع شده است. این حفرات به وسیله آندونوریوم احاطه شده و در مرکز آنها نقاط قرمز رنگی دیده می شود که آکسون های متورم هستند (H&E×۴۰۰)



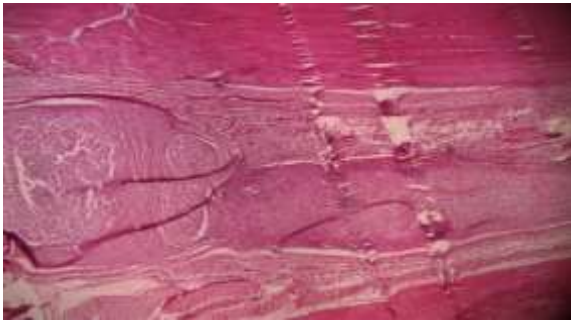
همچنان که قبلا نیز ذکر شد التیام در گروه های E و F (کامیفورای ۱۰ و ۲۰ درصد) بخوبی گروه های C و D (کامی فورای ۰/۲/۵ و ۵ درصد) نبود. در این گروه ها التیام تنه اصلی عصب سیاتیک چندان مناسب نبود و التیام کیفیت مشابه گروه های یاد شده قبلی را نداشت. بخشی از تنه عصب سیاتیک ترمیم شده و با قسمت قطع شده در طرف مقابل خود پیوند یافته بود ولی مقادیر نسبتاً از بافت همبندی در ناحیه دیده می شد. تشکیل نروما در اطراف سبب فشار به تنه اصلی عصب شده بود. نظر می رسد مقادیر زیاد کامی فورای باعث القاء بیش از حد بافت همبندی در ناحیه می گردد.

نگاره ۶- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه C=کامی فورای ۰/۲/۵٪: التیام تنه اصلی عصب سیاتیک مشهود است، هرچند در مقایسه با گروه قبلی (گروه D=کامی فورای ۰/۵٪) بافت همبندی بیشتری در محل دیده می شود و التیام کیفیت مشابه گروه یاد شده را ندارد (H&E×۴۰)

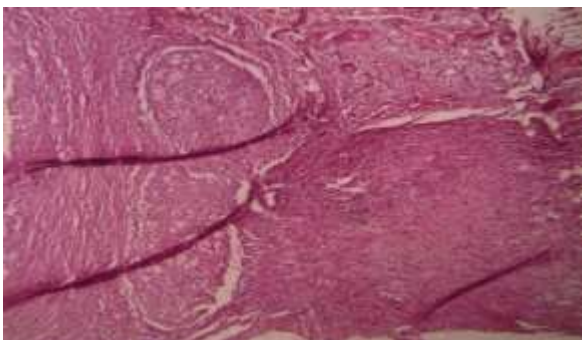


نگاره ۷- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه C=کامی فورای ۰/۲/۵٪: التیام تنه اصلی عصب سیاتیک مشهود است (H&E×۴۰)

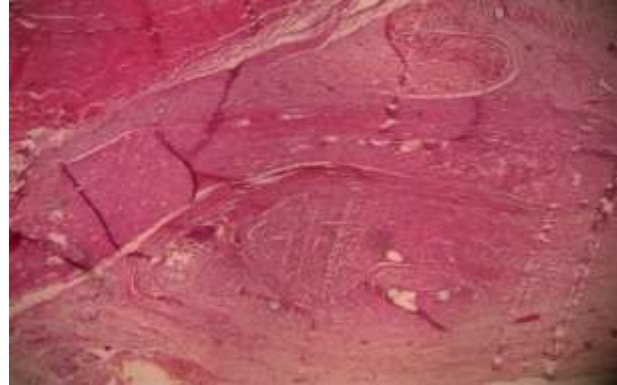
سیاتیک در هر دو طرف، با تکثیر بافتی متشکل از سلول های فیروبلاست و شوان (بافت همبندی-عصبی)، التیام یافته و به اصطلاح حالت نروما (Neuroma) ایجاد گردیده بود. چهره میکروسکوپی این ناحیه، بسیار شبیه به Traumatic neuroma بود و در واقع یک توده ندولر یا پیازی شکل (Bulbous)، از رشته ها و سلول های عصبی که بامقادیری بافت همبندی (رشته های کلاژن و سلول های فیروبلاست) مخلوط شده بود ایجاد گردیده بود. دلیل این امر را هیپرپلازی فیبرهای عصبی و بافت های حمایت کننده آنها می دانند که پس از برش دادن تصادفی یا عمومی عصب روز می نماید.



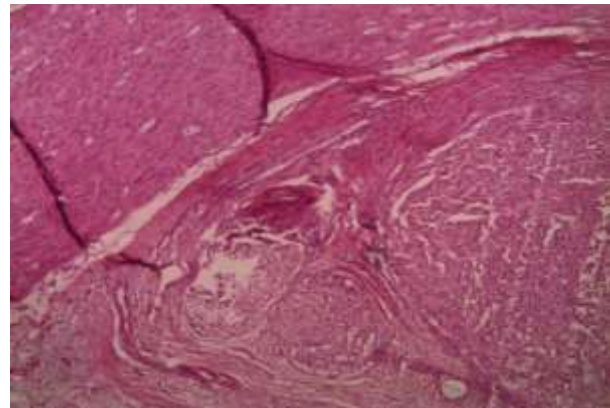
نگاره ۱۱- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه A=گروه کنترل): التیام ناقص در تنه اصلی عصب سیاتیک، همچنان که در قسمت مرکزی تصویر دیده می شود تنه عصب سیاتیک با قسمت قطع شده در طرف مقابل خود پیوند نیافته و منجر به تشکیل نروماهای متعدد گردیده است. چنین التیامی نمی تواند عملکرد بافت آسیب دیده را به حالت طبیعی برگرداند و قطعاً پس از مدتی پای مبتلا دچار اتروفی خواهد شد (H&E×۴۰)



نگاره ۱۲- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه A=گروه کنترل): نمایی نزدیک از التیام ناقص در تنه اصلی عصب سیاتیک، تنه عصب سیاتیک با قسمت قطع شده در طرف مقابل خود پیوند نیافته و منجر به تشکیل نروماهای متعدد در انتهای دو طرف قطع شده گردیده است (H&E×۱۰۰)

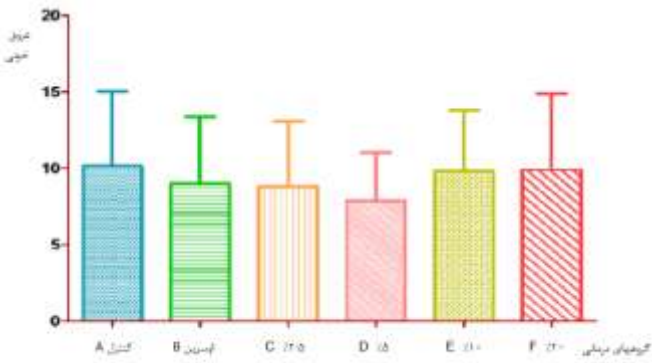


نگاره ۹- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه E=کامی فوراً ۱۰٪): التیام تنه اصلی عصب سیاتیک چندان مشهود نیست و التیام کیفیت مشابه گروه های یاد شده را ندارد. همچنان که در قسمت مرکزی تصویر دیده می شود بخشی از تنه عصب سیاتیک ترمیم شده و با قسمت قطع شده در طرف مقابل خود پیوند یافته ولی مقادیر نسبتاً از بافت همبندی و تشکیل نروما در سمت بالا و پائین سبب فشار به تنه اصلی عصب شده است (H&E×۴۰)

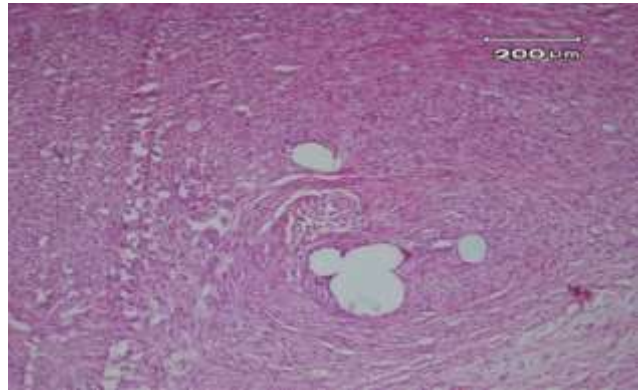


نگاره ۱۰- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه E=کامی فوراً ۱۰٪): نمایی نزدیکتر از تصویر شماره ۱۳، التیام تنه اصلی عصب سیاتیک در سمت چپ و بالای دیده می شود. همچنان که در قسمت مرکزی تصویر دیده می شود بخشی از تنه عصب سیاتیک با قسمت قطع شده در طرف مقابل خود پیوند نیافته و منجر به تشکیل نروماهای متعدد گردیده است که در سمت راست و پائین تصویر دیده می شوند (H&E×۱۰۰)

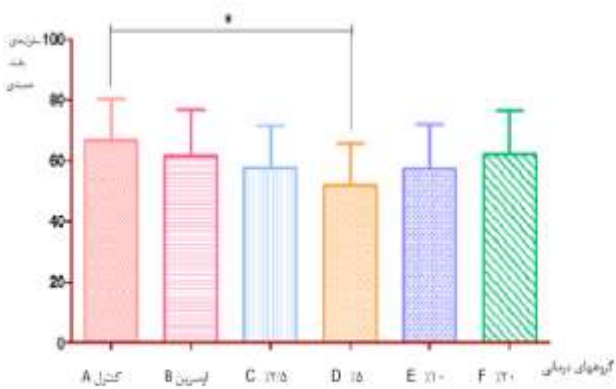
در گروه های A و B (گروه کنترل و گروه پایه ژل)، التیام از طریق ایجاد بافت همبندی صورت گرفته بود و در هر گروه، انتهای بریده شده رشته های عصبی به هم نرسیده و بین آنها را بافت همبندی کلاژنه پر کرده بود. انتهای قطع شده عصب



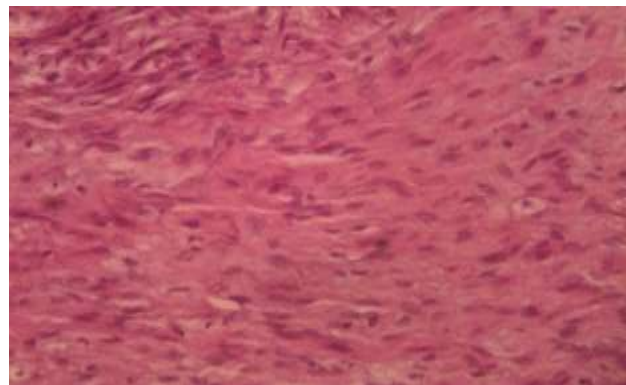
نمودار ۱- مقایسه گروه‌های مختلف از لحاظ عروق خونی: اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مختلف مشاهده نمی‌گردد.



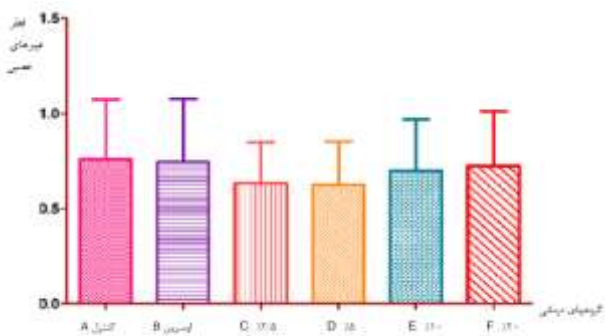
نگاره ۱۳- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه B=گروه پایه زل): نمایی نزدیک از نروما، در این گروه همانند گروه کنترل، التیام از طریق ایجاد بافت همبندی صورت گرفته بود و انتهای بریده شده رشته‌های عصبی به هم نرسیده و بین آنها را در هر دو طرف، بافتی متشکل از رشته‌ها و سلول‌های عصبی که با مقادیری بافت همبندی آمیخته شده بود و به اصطلاح به آن نروما (Neuroma) می‌گویند پر کرده بود (H&E×۱۰۰)



نمودار ۲- مقایسه گروه‌های مختلف از لحاظ سلول‌های بافت همبندی: * نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه D با گروه A می‌باشد (P<0/05)



نگاره ۱۴- التیام عصب سیاتیک در خرگوش (گروه B=گروه پایه زل): نمایی نزدیکتر از نروما، بافتی متشکل از رشته‌ها و سلول‌های عصبی که با مقادیری بافت همبندی آمیخته شده بود و به اصطلاح به آن نروما (Neuroma) می‌گویند مشاهده می‌گردد (H&E×۱۰۰)

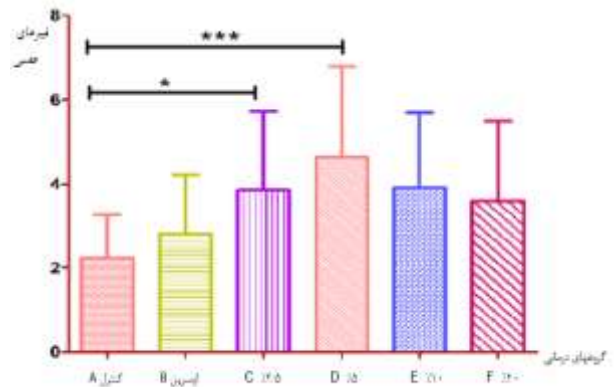


نمودار ۳- مقایسه گروه‌های مختلف از لحاظ قطر فیبرهای عصبی: اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مختلف از نظر قطر رشته‌های عصبی دیده نمی‌شود.

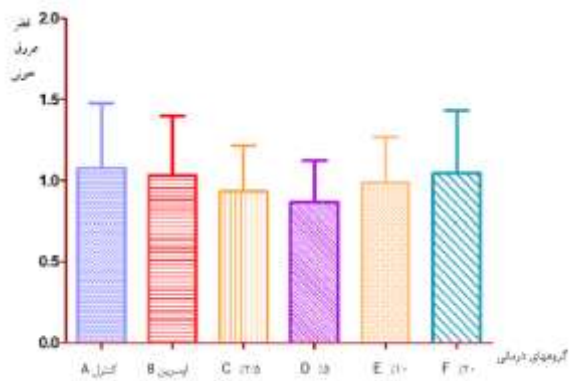
نتایج بدست آمده از آنالیز آماری بین گروه‌های مختلف نشان-دهنده تاثیر مثبت کامیغورا میرا در درصد‌های ۲/۵٪ و ۵٪ می-باشد (نمودار ۶ تا ۱).

بحث

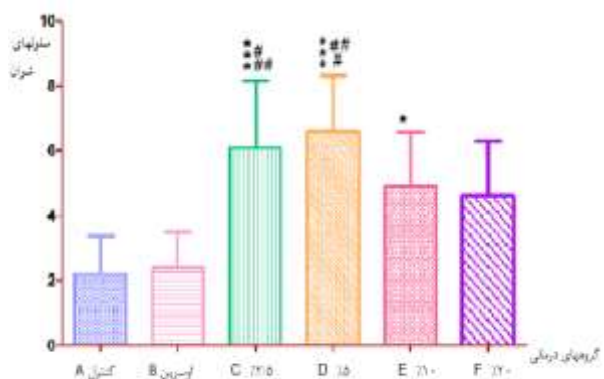
خواص دارویی گیاه کامیفورا میرا از طب قدیم مورد توجه قرار گرفته است. صمغ این گیاه در طب سنتی برای درمان سرماخوردگی، تب، مالاریا، ضد عفونی کننده در عفونت‌های پوستی، تروما، آرتریت، شکستگی‌ها، سکتة قلبی، چاقی، کاهش چربی خون، بیماری‌های دستگاه گوارش و سرطان مورد استفاده قرار گرفته است. تحقیقات مختلفی بر روی اثرات کامیفورا میرا انجام گرفته است. در سال ۲۰۰۵ Hanus و همکاران گیاه کامیفورا را از نظر شیمیایی بررسی کردند، Ulbricht و همکاران نیز در این سال اثرات کاهش دهنده گیاه را نشان دادند (۱۳ و ۴) طی تحقیقاتی که در سال ۲۰۰۷ بر روی عصاره کامیفورا میرا انجام شد، اثرات بیولوژیکی متفاوتی از جمله اثرات سایتوتوکسیک، بیهوشی، ضد التهابی، ضد میکروبی را به دست آوردند (۸). که نتایج حاصل از تحقیق حاضر نیز اثرات ترمیمی کمتری را در درصد های بالا نشان می‌دهد که ممکن است به دلیل اثرات سایتوتوکسیک این گیاه در دوزهای بالا باشد. در مطالعه دیگری که Su و همکاران در سال ۲۰۱۰ و Fraternal و همکاران در سال ۲۰۱۱ بر روی این گیاه انجام دادند، نشان دهنده اثرات ضد التهابی، ضد دردی و ضد قارچی کامیفورا میرا می‌باشد (۱۱ و ۳). Xu و همکاران طی سال‌های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۲ در محیط آزمایشگاهی و کشت سلولی نشان دادند که کامیفورا میرا از مرگ سلولی جلوگیری کرده و دارای اثرات محافظتی از سیستم عصبی می‌باشد و می‌تواند در بسیاری از بیماری‌های عصبی مثل پارکینسون مورد استفاده قرار گیرد (۱۴ و ۱۵). در مطالعه‌ای که یادگار و همکاران در سال ۱۳۹۲ بر روی کامیفورا میرا بر روی ترمیم پوست موش صحرایی انجام دادند تاثیر مثبت این گیاه را بر روی کلاژن و عروق‌زایی نشان دادند. نکته مهم در مطالعه حاضر این است که در همه گروه درمان با کامی فوراً، بویژه در گروه‌های C و D،



نمودار ۴- مقایسه گروه‌های مختلف از لحاظ فیبرهای عصبی *** اختلاف معنی‌دار بین گروه D با گروه A ($P < 0.001$), * اختلاف معنی‌دار بین گروه C و گروه A مشاهده گردید ($P < 0.05$) بین بقیه گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید.



نمودار ۵- مقایسه گروه‌های مختلف از لحاظ قطر عروق خونی: اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مختلف از نظر قطر عروق خونی دیده نمی‌شود.



نمودار ۶- مقایسه گروه‌های مختلف از لحاظ سلول‌های شوان: *** و * اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های C و D با گروه A ($P < 0.05$) و ($P < 0.001$)، #### اختلاف معنی‌دار با گروه B را نشان می‌دهد ($P < 0.001$).

قطع شده در طرف مقابل خود پیوند یافته بود ولی مقادیر نسبتاً زیادی از بافت همبندی در ناحیه دیده می شد. تشکیل نوروما در اطراف قسمت انتهایی عصب، سبب فشار به تنه اصلی عصب شده بود. به نظر می رسد مقادیر زیاد کامی فوراً باعث القاء بیش از حد بافت همبندی در ناحیه می گردد. در صورتی که در گروه های درمانی بویژه در گروه های C و D، رشته های عصبی قطع شده در امتداد هم قرار گرفته و پری نورיום و تا حدودی آندونوریوم ترمیم شده و اکسون، غلاف میلین، آندونوریوم و پری نورיום در قسمت قطع شده امتداد یافته بود. به هر حال وقتی که چهارچوب بافتی لازم برای سیستم عصبی فراهم گردد در بافت عصبی محیطی، تکثیر و جابجایی سلول های شوان، فیبروبلاست ها و سلول های آندوتلیال فعال شده (برای ساخت عروق خونی)، رخ داده و با رشد بافت عصبی و اتصال رشته عصبی قطع شده، تمامیت رشته عصبی از جمله عصب سیاتیک تا حد زیادی تامین می گردد (۶). در گروه های A و B (گروه شاهد یا کنترل و گروه پایه ژل)، التیام از طریق ایجاد بافت همبندی صورت گرفته بود و در هر گروه، انتهای بریده شده رشته های عصبی به هم نرسیده و بین آنها را بافت همبندی کلاژنه پر کرده بود. در این موارد انتهای قطع شده عصب سیاتیک در هر دو طرف، با تکثیر بافتی متشکل از سلول های فیبروبلاست و شوان (بافت همبندی-عصبی)، التیام یافته و به اصطلاح حالت نوروما (Neuroma) ایجاد می گردد (۶). در مطالعه حاضر چهره میکروسکوپی این ناحیه، بسیار شبیه به Traumatic neuroma بود. در واقع تروماتیک نوروما یک توده ندولر یا پیازی شکل (Bulbous)، از رشته ها و سلول های عصبی که با مقادیری بافت همبندی (رشته های کلاژن و سلول های فیبروبلاست) مخلوط شده است. دلیل این امر را هیپرپلازی فیبرهای عصبی و بافت های حمایت کننده آنها می دانند که پس از برش دادن تصادفی یا عمومی عصب روز می

علی رغم التیام بسیار خوب عصب سیاتیک، میزان ساخت میلین و رشته های عصبی میلین دار در رشته های ترمیم شده چندان بارز نبود و این امر نشان گر آن است که با وجود اثر مناسب کامی فوراً در القاء ترمیم مناسب بین دو سر رشته عصبی قطع شده، و تاثیر خوب این ماده در تحریک داربست بافت عصبی و سلول های شوان برای التیام، این ماده می باید با ماده یا مواد دیگر (بدون اثر سوء روی کامی فوراً) ترکیب یا همراه گردد تا بتواند تولید میلین را در ناحیه به طور ایده آل القاء نماید. این موضوعی است که در مطالعات آتی باید مد نظر قرار گیرد. به هر حال ترکیبات مورد استفاده بایستی کارآیی لازم را برای ساخت میلین داشته باشند تا پس از جراحی، بازگشت فونکسیون بافت آسیب دیده رخ داده و عضو مورد نظر هرچه سریعتر کارآیی لازم را پیدا کند. در خرگوش های دریافت کننده کامی فوراً ۲/۵٪ (گروه C=کامی فوراً ۲/۵٪): التیام تنه اصلی عصب سیاتیک بخوبی صورت گرفته بود هرچند در مقایسه با گروه قبلی (گروه D=کامی فوراً ۵٪) بافت همبندی بیشتری در محل دیده می شد و التیام کیفیت مشابه گروه یاد شده را نداشت. در این گروه، بویژه در مقطع عرضی تهیه شده از تنه عصب سیاتیک، تورم اکسون ها و واکنش شدن رشته های عصبی میلین دار بسیار شدیدتر و منظره اسفنجی شدن (status spongiosis) از گروه D قابل توجه تر بود به طوری که محل غلاف میلین بدلیل آسیب دیدگی و عدم ترمیم کامل، بشدت متسع شده و به صورت حفرات بزرگی مشاهده می شدند. این حفرات به وسیله آندونوریوم (نرونال تیوب) احاطه شده و در مرکز آنها اکسون های متورم دیده می شدند. همچنان که قبلاً نیز ذکر شد، التیام در گروه های E و F (کامی فوراً ۱۰ و ۲۰ درصد) بخوبی گروه های گروه های C و D (کامی فوراً ۲/۵ و ۵ درصد) نبود و کیفیت گروه های یاد شده قبلی را نداشت. بخشی از تنه عصب سیاتیک ترمیم شده و با قسمت

- hepatotoxic, genotoxic and carcinogenic effects of praziquantel distocide & the natural myrrh extract Mirazid on adult male albino rats. J. Egypt. Soci. Parasi. 35(1):313-29.
- 9- Omer, S., Adam, S., Mohammed, O. (2011): Antimicrobial activity of *Commiphora myrrha* against some bacteria and *Candida albicans* isolated from gazelles at King Khalid Wildlife Research Centre. J. Med. Plants. 10:65-71
- 10- Shen, T., Li, G.H., Wang, X.N., Lou, H.X. (2012): The genus *Commiphora* : A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. J. Ethnoph. 142(2): 319-330.
- 11- Su, S., Hua, Y., Wang, Y., Gu, W., Zhou, W., Duan, J.A. (2012) Evaluation of the anti-inflammatory and analgesic properties of individual and combined extracts from *Commiphora myrrha*, and *Boswellia carterii*. J. ethnoph. 139(2):649-56.
- 12- Tucker, A.O. (1986): Frankincense and myrrh. J Econ. Botany 40(4):425-33.
- 13- Ubillas, R.P., Mendez, C.D., Jolad, S.D., Jian, L., King, S.R., Carlson, T.J., (1999): Antihyperglycemic furanosesquiterpenes from *Commiphora myrrha*. *Planta medica*. 65(8):778-9
- 14- Xu, J., Guo, Y., Zhao, P., Xie, C., Jin, D.q., Hou, W. (2011): Neuroprotective cadinane sesquiterpenes from the resinous exudates of *Commiphora myrrha*. J. Fitoterapia. 82(8):1198-201.
- 15- Xu, J., Guo, Y., Zhao, P., Guo, P., Ma, Y., Xie, C. (2012): Four new sesquiterpenes from *Commiphora myrrha* and their neuroprotective effects. J. Fitoterapia. 83(4):801-5.

نماید (۶). بر اساس نتایج به دست آمده عصاره گیاه کامیفورا میرا دارای اثرات التیام بخشی مناسب و قابل قبولی بر روند ترمیم آسیب عصب سیاتیک در خرگوش می باشد.

فهرست منابع

- 1- Bakhiet, AO., Ibrahim, EA. (2006): Response of bovans chicks to c myrrha, glycyrrhiza glabra or Their Mixture. J. Biolog. Sci. 6:950-3.
- 2- Campbell, WW. (2009): Evaluation of peripheral nerve injury. Euro.J. Pain Suppl. 3(2):37-40.
- 3- Fraternali, D., Sosa, S., Ricci, D., Genovese, S., Messina, F., Tomasini, S. (2011): Anti-inflammatory, antioxidant and antifungal furanosesquiterpenoids isolated from *Commiphora erythraea* (Ehrenb.) Engl. Resin. J. Fitoterapia. 82(4):654-61.
- 4- Hanuš, LO., Řezanka, T., Dembitsky, V.M., Moussaieff, A. (2005): Myrrh-commiphora chemistry. J. Biolog. Sci. 149(1):3-28
- 5- Helal, E.G., Mahmoud, A., El-Badawy, E.E., Kahwash, A.A. (2005): Effect of *Commiphora myrrha* extract on some physiological parameters and histological changes in diabetic albino rats. Egypt. J. Hosp. I Med. 20:148-62.
- 6- Kelly, W., Jubb. K., Kenned, P., Palmer, N. (1933): Pathology of domestic animals. 3ed. P: 123-130.
- 7- Lemenih, M., Abebe, T., Olsson, M. (2003): Gum and resin resources from some *Acacia*, *Boswellia* and *Commiphora* species and their economic contributions in Liban, south-east Ethiopia. J. Arid. Envir. 55(3):465-82
- 8- Omar, A., Elmesallamy, G.S., Eassa, S. (2005): Comparative study of the

