

Comparing the Effects of Sulfasalazine and Shilajit on Liver Damage Caused by Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Male Rats

N. Shahrokhi (MD)¹ , N. Shahrokhi (PhD)^{*1} , S. Amiresmaili (PhD)² ,
R. Malekpour Afshar (PhD)³ , M. Shahrokhi (MD)¹ 

1. Physiology Research Center, Neuropharmacology Research Institute, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, I.R.Iran.

2. Department of Physiology, Bam University of Medical Sciences, Bam, I.R.Iran.

3. Department of Pathology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, I.R.Iran.

Article Type	ABSTRACT
Research Paper	Background and Objective: Liver damage is one of the common complications after ulcerative colitis. The aim of this study is to compare liver protective effects of sulfasalazine and shilajit after ulcerative colitis. Methods: In this experimental intervention study, 49 male Wistar rats weighing 200-250 grams were used in seven groups of 7: sham, ulcerative colitis, oral solution, oral Shilajit, sulfasalazine, rectal solution, and rectal Shilajit. To induce ulcerative colitis, after anesthetizing the animal, 2 cc of acetic acid (4%) was used by rectal administration. Four days after the development of colitis, Shilajit was administered for four days at a dose of 250 mg/kg by gavage and rectal methods. In each group, the levels of liver enzymes (SGPT, SGOT, ALP), direct bilirubin, total, and serum albumin were evaluated eight days after the induction of ulcerative colitis. Findings: Sulfasalazine decreased total bilirubin (0.5967 ± 0.04) and SGOT (113.3 ± 12.7). Administering Shilajit rectally reduced direct bilirubin (0.10 ± 0.02), albumin (3.17 ± 0.2), SGOT (156.2 ± 12.7) and administering Shilajit by gavage reduced SGOT (125.0 ± 12.7), direct bilirubin (0.094 ± 0.02), SGOT (125.0 ± 12.7) and SGPT (93.8 ± 7.5). Conclusion: The results of the study showed that oral administration of Shilajit has more protective effects on liver damage caused by ulcerative colitis than rectal Shilajit, and this result is comparable to sulfasalazine. Keywords: <i>Ulcerative Colitis, Liver, Shilajit, Sulfasalazine.</i>

Received:

Aug 30th 2022

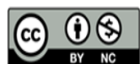
Revised:

Jan 21st 2023

Accepted:

Mar 15th 2023

Cite this article: Shahrokhi N, Shahrokhi N, Amiresmaili S, Malekpour Afshar R, Shahrokhi M. Comparing the Effects of Sulfasalazine and Shilajit on Liver Damage Caused by Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Male Rats. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2023; 25(1): 417-26.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

*Corresponding Author: N. Shahrokhi (PhD)

Address: Physiology Research Center, Neuropharmacology Research Institute, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, I.R.Iran.

Tel: +98 (34) 31325375. E-mail: nshahrokhi@kmu.ac.ir

مقایسه تاثیر داروی سولفاسالازین و شیلاجیت بر آسیب کبدی ناشی از کولیت اولسراتیو ایجاد شده با اسید استیک در موش‌های صحرایی نر

نوا شاه‌رخی (MD)^۱ ID، نادر شاه‌رخی (PhD)^{۱*} ID، صدیقه امیراسماعیلی (PhD)^۲ ID،
رضا ملک‌پور افشار (PhD)^۳ ID، مهلا شاه‌رخی (MD)^۱ ID

۱. مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲. گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران

۳. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

نوع مقاله	چکیده
مقاله پژوهشی	سابقه و هدف: آسیب کبدی از عوارض شایع بعد از کولیت اولسراتیو محسوب می‌شود. هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثرات حفاظت کبدی داروی سولفاسالازین و شیلاجیت بعد از کولیت اولسراتیو می‌باشد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه مداخله‌ای تجربی از ۴۹ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم در هفت گروه ۷ تایی شم، کولیت اولسراتیو، حلال خوراکی، شیلاجیت خوراکی، سولفاسالازین، حلال داخل مقعدی، شیلاجیت داخل مقعدی استفاده شد. برای ایجاد کولیت اولسراتیو بعد از بیهوشی حیوان ۲ سی سی اسید استیک (۴٪) به روش مقعدی تجویز شد. ۴ روز بعد از ایجاد کولیت، به مدت ۴ روز شیلاجیت با دوز ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به شکل گاوآژ و مقعدی تجویز شد. در هر گروه مقادیر آنزیم‌های کبدی (ALP, SGOT, SGPT)، بیلی روبین مستقیم، توتال و آلبومین سرمی آنها در ۸ روز بعد از القای کولیت اولسراتیو مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: سولفاسالازین باعث کاهش بیلی روبین توتال (0.04 ± 0.0967) و SGOT ($127 \pm 113/3$) شد. تجویز شیلاجیت به صورت مقعدی باعث کاهش بیلی روبین مستقیم (0.02 ± 0.10)، آلبومین ($0.02 \pm 0.17/3$)، SGOT ($127 \pm 156/2$) و تجویز شیلاجیت به صورت گاوآژ باعث کاهش SGOT ($127 \pm 125/0$)، بیلی روبین مستقیم (0.02 ± 0.094)، SGOT ($127 \pm 125/0$) و SGPT ($5 \pm 93/8$) شد. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که تجویز شیلاجیت به صورت خوراکی اثرات حفاظتی بیشتری روی آسیب کبدی ناشی از کولیت اولسراتیو نسبت به شیلاجیت داخل مقعدی دارد و این نتیجه با سولفاسالازین قابل مقایسه می‌باشد. واژه‌های کلیدی: کولیت اولسراتیو، کبد، شیلاجیت، سولفاسالازین.

استناد: نوا شاه‌رخی، نادر شاه‌رخی، صدیقه امیراسماعیلی، رضا ملک‌پور افشار، مهلا شاه‌رخی. مقایسه تاثیر داروی سولفاسالازین و شیلاجیت بر آسیب کبدی ناشی از کولیت اولسراتیو ایجاد شده با اسید استیک در موش‌های صحرایی نر. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۴۰۲؛ ۲۵ (۱): ۲۶-۴۱۷.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

این مقاله مستخرج از پایان نامه خانم نوا شاه‌رخی دانشجوی رشته پزشکی عمومی و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۶۰۰۰۴۷۲ دانشگاه علوم پزشکی کرمان می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر نادر شاه‌رخی

مقدمه

بیماری‌های التهابی روده (Inflammatory Bowel Disease= IBD) التهاب ایدیوپاتیک و مزمن روده‌ای هستند و از ناهنجاری‌های چند فاکتوری روده‌ای به شمار می‌روند. بیماری کولیت اولسراتیو (Ulcerative Colitis) و بیماری کرون از جمله این نوع بیماری‌ها می‌باشند و با التهاب روده مشخص می‌شوند (۱). التهاب و افزایش استرس اکسیداتیو از شاخص‌های آسیب قسمت‌های مختلف بدن می‌باشد (۲). مطالعات اپیدمیولوژیک شیوع بسیار بالای این بیماری‌ها را در کشورهای توسعه یافته به ویژه ایران نشان می‌دهد (۳ و ۴).

ناهنجاری‌های کبدی صفراوی جزو شایع‌ترین تظاهرات خارج روده‌ای در بیماری‌های التهابی روده می‌باشند (۵). مجرای گوارشی و سیستم کبدی صفراوی از لحاظ آناتومیکی ارتباط نزدیکی دارند. این خصوصیت باعث می‌شود که کبد و سیستم صفراوی هدف مستقیم آسیب در طی التهاب کولون در بیماری‌های التهابی روده قرار گیرد (۶). بیماری کولیت اولسراتیو با افزایش نفوذپذیری روده‌ای می‌تواند همراه باشد. لذا این روند ممکن است شرایط مناسبی برای انتقال فلور روده‌ای به کبد را فراهم کند (۷).

افزایش انتقال باکتری‌ها با افزایش سطح لیپو پلی ساکاریدها ارتباط دارد که باعث التهاب و آسیب بافتی می‌شود (۸). گزارش شده است که عفونت و التهاب و آسیب بافتی باعث تغییر در پروفایل متابولیسم لیپیدی از جمله هیپر تری گلیسریدی، لیپولیز، کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد می‌شود (۹). همچنین در برخی گزارشات آمده است که کولیت اولسراتیو، منجر به پاسخ‌های التهابی و فیبروز در کبد می‌شود (۱۰). از آنجا که بیماری کولیت چندعاملی است روش‌های درمانی متعددی دارد. از جمله می‌توان به سولفاسالازین، کورتیکو استروئیدها، داروهای ضد التهابی، آنتی بیوتیک، داروهای ضد فاکتور نکروز دهنده تومور و سرکوب کننده‌های سیستم ایمنی اشاره کرد (۱۱). سولفاسالازین در درمان بیماری‌های التهابی روده شامل کولیت اولسراتیو و بیماری کرون به کار می‌رود (۱۲ و ۱۳). سولفاسالازین کولیت اولسراتیو را درمان نمی‌کند، اما می‌تواند تعداد حملات را کاهش دهد (۱۲). فعالیت عمده داروی سولفاسالازین به محصول حاصل از متابولیسم آن بر می‌گردد؛ ۵-آمینو سالیسیلیک اسید (مزالامین) که در روده بزرگ آزاد سازی آن صورت می‌گیرد و ساخت لوکوترین و لیپوکسیژناز را مهار می‌کند (۱۳).

گیاهان و مواد طبیعی دارویی از سالیان بسیار دور جهت درمان امراض بشر مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از طرفی امروزه به علت کم بودن عوارض جانبی داروهای گیاهی و گوناگونی ترکیبات موثر در گیاهان گرایش زیادی به مصرف گیاهان دارویی وجود دارد (۱۴) و توسط سازمان بهداشت جهانی توصیه به استفاده از این ترکیبات شده است. شیلاجیت (مومیایی) ماده قهوه‌ای رنگ طبیعی است که در شکاف‌های صخره‌ها و غارها به صورت ماده صمغ مانند رسوب می‌کند، در گذشته از این ماده به صورت خوراکی و موضعی جهت شکستگی اعضا، در رفتگی‌های مفاصل، کوفتگی و پاره شدن عصب و عضله استفاده می‌شد (۱۵). در مطالعه Alimahdi و همکاران ثابت شد که شیلاجیت از طریق کاهش سیتوکاین‌های التهابی به طور مؤثری باعث بهبود کولیت اولسراتیو می‌شود (۳).

آلبومین سرم یک پیش‌بینی کننده پیامدهای پس از جراحی در جراحی‌های غیر قلبی است و هیپوآلبومینمی در حدود یک پنجم بیماران مبتلا به IBD دیده می‌شود، حتی در دوره اولیه بیماری حدود ۸۰٪ بیماران بستری مبتلا به کولیت اولسراتیو و ۵۰٪ بیماران که مبتلا به کرون هستند، با هیپوآلبومینمی دست و پنجه نرم می‌کنند (۱۶). لذا با توجه به اینکه بیماری کولیت اولسراتیو در واقع یک اختلال پیچیده‌ای است که می‌تواند بسیاری از بافت‌ها از جمله کبد را درگیر کند، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر شیلاجیت بر میزان پارامترهای بیوشیمیایی کبد، آلبومین سرم و مقایسه آن با سولفاسالازین (داروی اصلی درمان کولیت اولسراتیو) روی آسیب کبدی ناشی از کولیت اولسراتیو القا شده با اسیداستیک در موش صحرایی نر می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ۴۹ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم بعد از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان با کد اخلاق IR.KMU.REC.1401.470 استفاده شد. کلیه حیوانات در شرایط دمایی ۲۲ °C و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری می‌شدند. حیوانات به طور تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند:

- ۱- گروه شم (Sham): موش‌های صحرایی نر سالمی که کولیت در آن‌ها ایجاد نمی‌گردد.
- ۲- گروه کولیت اولسراتیو (Colitis): موش‌های صحرایی نری که کولیت در آن‌ها با تزریق ۱/۵ میلی‌تر اسید استیک به داخل مقعد ایجاد می‌شد ولی هیچ دارویی دریافت نمی‌کردند (۳).
- ۳- گروه حلال شیلاجیت مقعدی (Veh-IA): موش‌های صحرایی نری که ۴ روز بعد از ایجاد کولیت، حلال شیلاجیت (سالین) برابر حجم دارو به مدت ۴ روز به صورت مقعدی تجویز می‌شد (۳).

۴- **گروه حلال شیلاجیت خوراکی (Veh-G):** موش‌های صحرایی نری که ۴ روز بعد از ایجاد کولیت، حلال شیلاجیت (سالین) برابر حجم دارو به مدت ۴ روز به صورت گاواژ تجویز می‌شد (۳).

۵- **گروه شیلاجیت مقعدی (SHil-I):** موش‌های صحرایی نری که ۴ روز بعد از ایجاد کولیت، شیلاجیت با دوز 250 mg/kg به مدت ۴ روز به صورت مقعدی تجویز می‌شد (۳).

۶- **گروه شیلاجیت خوراکی (SHil-G):** موش‌های صحرایی نری که ۴ روز بعد از ایجاد کولیت، شیلاجیت با دوز 250 mg/kg به مدت ۴ روز به صورت گاواژ تجویز می‌شد (۳).

۷- **گروه سولفاسالازین (Sulfa):** موش‌های صحرایی نری که ۴ روز بعد از ایجاد کولیت، سولفاسالازین با دوز 250 mg/kg به عنوان درمان استاندارد به مدت ۴ روز به صورت گاواژ داده می‌شد (۳).

لازم به ذکر است که در همه گروه‌های تحت درمان، شیلاجیت و سولفاسالازین در ساعت ۴ بعد از ظهر داده شد تا همسانی زمان مصرف رعایت شود. **روش تهیه شیلاجیت:** شیلاجیت از منطقه ساردوئیه، شهرستان جیرفت تهیه گردید. نمونه‌های خالص این ماده بر اساس خلالت آن در آب تهیه می‌شد. ابتدا ۱۰۰ گرم از نمونه‌های خرد شده در ۵۰۰ میلی‌لیتر آب ریخته و به مدت ۱۲ ساعت در دمای اتاق شیکر شدند. سپس محلول حاصله توسط صافی ۰/۴۵ میلی‌متر به منظور جدا کردن ناخالصی‌های نامحلول، صاف و بعد از آن در تقطیر در خلأ محلول خشک شد. سپس جهت استفاده عصاره آبی شیلاجیت با غلظت ۲۵۰ میلی‌گرم / میلی‌لیتر تهیه شد (۱۷).

روش تهیه سولفاسالازین: قرص سولفاسالازین از داروخانه تهیه و سپس در هاون پودر شد و با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم هم حجم داروی شیلاجیت در حلال حل شد. برای تازه بودن دارو، در زمان تجویز تهیه شد (۱۸).

روش القاء کولیت: جهت القاء کولیت، موش‌های صحرایی جهت تخلیه روده به مدت ۳۶ ساعت در حالت گرسنگی و با دسترسی آزاد به آب قرار گرفتند (۳). سپس تحت بیهوشی خفیف با کتامین / زایلازین، میزان ۲-۱/۵ میلی‌لیتر اسید استیک ۴٪ توسط یک لوله پلاستیکی به قطر داخلی $2/5 \text{ mm}$ و به طول 8 cm از راه مقعد به درون کولون حیوان تزریق گردید. سپس حیوانات در داخل قفس‌های انفرادی به مدت ۲۴ ساعت نگهداری شدند. زخم در حیوان معمولاً یک ساعت بعد از عمل ایجاد و طی ۵-۳ روز کامل می‌شد. روز بعد از عمل به عنوان اولین روز زخم در نظر گرفته شد و از روز چهارم مصرف دارو به مدت ۴ روز ادامه می‌یافت (۱۹).

روش گاواژ (Gavage): بر اساس وزن حیوان با نیل مناسب جهت گاواژ، شیلاجیت، سولفاسالازین و حلال آن‌ها در ویال‌های جداگانه تهیه و در حجم‌های مساوی به اندازه ۱ ml تجویز شدند ولی دوز داروها حفظ می‌شد (۳).

روش اندازه گیری پارامترهای بیوشیمیایی کبدی: پارامترهای ALT، AST، GGT، Albumin و بیلی روبین سرمی نیز با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون و به روش رنگ سنتی شیمیایی اندازه گیری شد (۲۰).

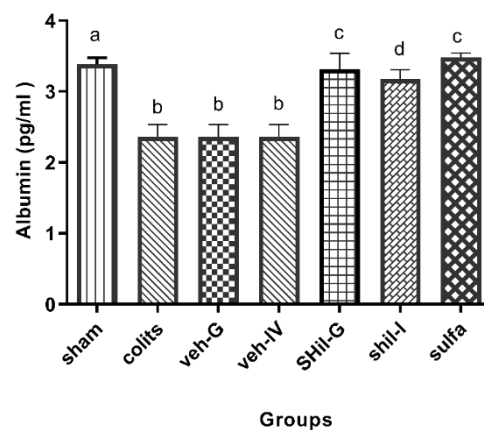
تحلیل‌های آماری با استفاده از SPSS 24 انجام شد. جهت مقایسه متغیرهای کمی بین گروه‌های مورد آزمون در صورت رعایت مفروضات توزیع نرمال داده‌ها از آزمون ANOVA One Way استفاد شد. نتایج نهایی به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ گزارش و $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

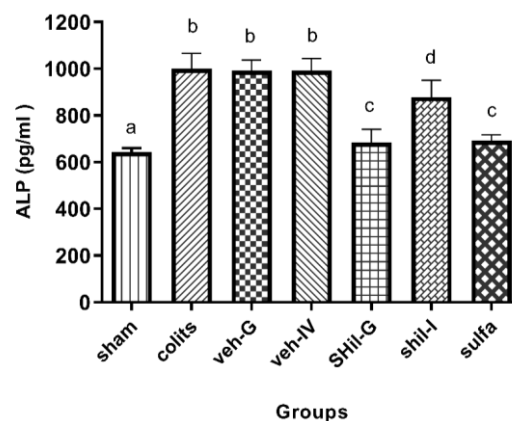
تغییرات آلبومین سرمی: مقدار سرمی آلبومین در گروه شم $3/38 \pm 0/2 \text{ pg/mL}$ بود که بعد از القای کولیت این مقدار به $2/36 \pm 0/2 \text{ pg/mL}$ کاهش یافت ($p < 0/01$). درمان با شیلاجیت خوراکی $3/3 \pm 0/2$ و شیلاجیت مقعدی $3/17 \pm 0/2$ میزان آلبومین را افزایش داد. این مقادیر در گروه سولفاسالازین $3/4 \pm 0/2$ نسبت به گروه شیلاجیت اختلاف معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۱).

تغییرات ALP سرمی: مقدار سرمی ALP در گروه شم $643/0 \pm 0/78 \text{ pg/mL}$ بود که بعد از القای کولیت این مقدار به $1000 \pm 0/78 \text{ pg/mL}$ افزایش یافت. درمان با شیلاجیت خوراکی میزان ALP را به $683/7 \pm 0/7 \text{ pg/mL}$ کاهش داد. این مقادیر در گروه شیلاجیت مقعدی $878/5 \pm 0/7 \text{ pg/mL}$ برابر حلال آن و سولفاسالازین $691/8 \pm 0/7 \text{ pg/mL}$ در مقایسه با شیلاجیت مقعدی اختلاف معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۲).

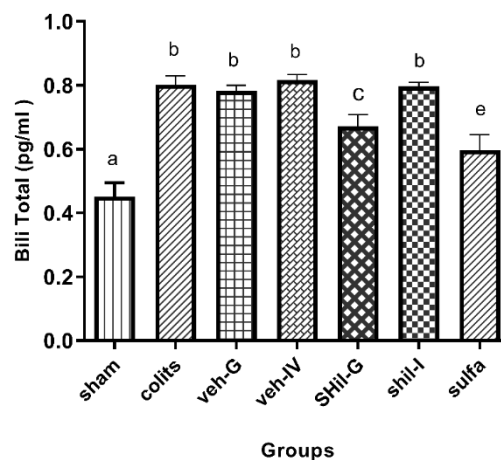
تغییرات بیلی روبین توتال سرمی: مقدار سرمی بیلی روبین توتال سرمی در گروه شم $0/45 \pm 0/04 \text{ pg/mL}$ بود که بعد از القای کولیت این مقدار به $0/89 \pm 0/04 \text{ pg/mL}$ افزایش یافت ($p < 0/01$). درمان با سولفاسالازین در مقایسه با شیلاجیت میزان بیلی روبین توتال را به $0/59 \pm 0/04 \text{ pg/mL}$ کاهش داد ($p < 0/01$). این مقادیر در گروه شیلاجیت خوراکی $0/67 \pm 0/04 \text{ pg/mL}$ و شیلاجیت مقعدی $0/79 \pm 0/04 \text{ pg/mL}$ در مقایسه با حلال آن‌ها اختلاف معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۳).



نمودار ۱. مقایسه میانگین آلبومین سرمی (pg/ml) در گروه‌های مختلف مطالعه (n=۷). یافته‌ها بر اساس Mean±SEM گزارش شده است. حروف غیر مشابه کوچک در هر ستون نشان دهنده اختلاف معنی‌داری است.



نمودار ۲. مقایسه مقدار ALP سرمی (pg/ml) در گروه‌های مختلف مطالعه (n=۷). یافته‌ها بر اساس Mean±SEM گزارش شده است. حروف غیر مشابه کوچک در هر ستون نشان دهنده اختلاف معنی‌داری است.

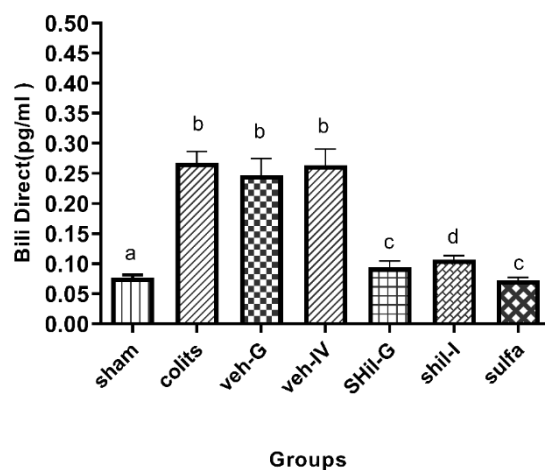


نمودار ۳. مقایسه مقدار بیلی رویین توتال سرمی (pg/ml) در گروه‌های مختلف مطالعه (n=۷). یافته‌ها بر اساس Mean±SEM گزارش شده است. حروف غیر مشابه کوچک در هر ستون نشان دهنده اختلاف معنی‌داری است.

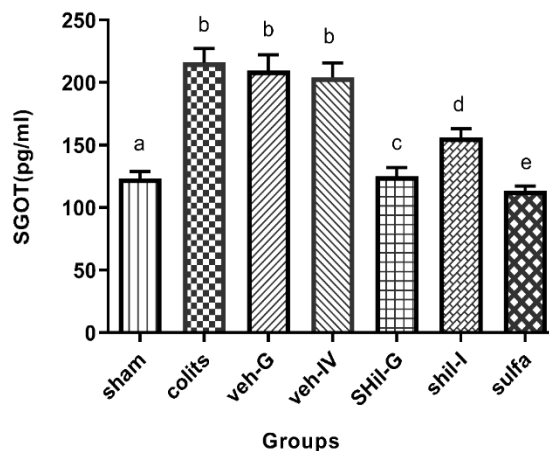
تغییرات بیلی روبین مستقیم سرمی: مقدار سرمی بیلی روبین مستقیم در گروه شم 0.07 ± 0.02 pg/mL بود که بعد از القای کولیت این مقدار به 0.26 ± 0.02 pg/mL افزایش یافت ($p < 0.001$). درمان با شیلاجیت خوراکی 0.094 ± 0.02 pg/mL و شیلاجیت مقعدی 0.10 ± 0.02 pg/mL میزان بیلی روبین مستقیم را کاهش داد ($p < 0.001$). این مقدار در گروه سولفاسالازین 0.07 ± 0.02 pg/mL در مقایسه با گروه شیلاجیت اختلاف معنی داری نشان نداد (نمودار ۴).

تغییرات SGOT سرمی: مقدار سرمی SGOT در گروه شم $123/3 \pm 12/7$ pg/mL بود که بعد از القای کولیت میزان آن به $215/8 \pm 12/7$ pg/mL افزایش یافت ($p < 0.001$). درمان با شیلاجیت خوراکی $125/0 \pm 12/7$ pg/mL و شیلاجیت مقعدی $156/2 \pm 12/7$ pg/mL ($p < 0.05$) میزان این شاخص را کاهش داد. این مقدار در گروه سولفاسالازین $113/3 \pm 12/7$ pg/mL نسبت به گروه شیلاجیت مقعدی معنی دار شد ($p < 0.05$) (نمودار ۵).

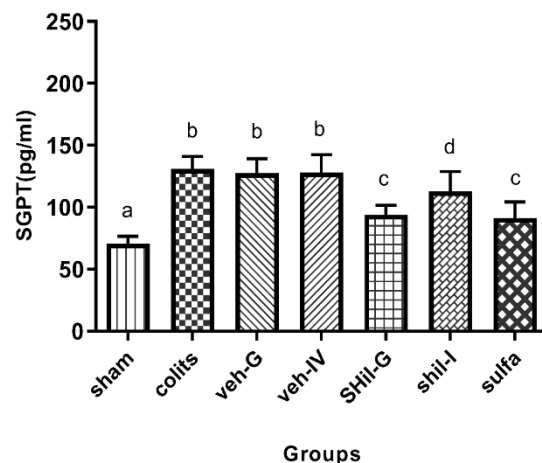
تغییرات SGPT سرمی: مقدار سرمی SGPT در گروه شم $70/8 \pm 7/5$ pg/mL بود که بعد از القای کولیت میزان آن به $130/8 \pm 7/5$ pg/mL افزایش یافت ($p < 0.001$). درمان با شیلاجیت خوراکی $93/80 \pm 7/5$ pg/mL میزان این شاخص را کاهش داد ($p < 0.01$). این مقدار در گروه شیلاجیت مقعدی $112/8 \pm 7/5$ pg/mL در مقایسه با حلال آن و سولفاسالازین $91/25 \pm 7/5$ pg/mL در مقایسه با شیلاجیت معنی دار نشد (نمودار ۶).



نمودار ۴. مقایسه مقدار بیلی روبین مستقیم سرمی (pg/ml) در گروه‌های مختلف مطالعه ($n=7$). یافته‌ها بر اساس Mean $\pm$ SEM گزارش شده است. حروف غیر مشابه کوچک در هر ستون نشان دهنده اختلاف معنی داری است.



نمودار ۵. مقایسه مقدار SGOT سرمی (pg/ml) در گروه‌های مختلف مطالعه ($n=7$). یافته‌ها بر اساس Mean $\pm$ SEM گزارش شده است. حروف غیر مشابه کوچک در هر ستون نشان دهنده اختلاف معنی داری است.



نمودار ۶. مقایسه مقدار SGPT سرمی (pg/ml) در گروه‌های مختلف مطالعه (n=۷). یافته‌ها بر اساس Mean±SEM گزارش شده است. حروف غیر مشابه کوچک در هر ستون نشان دهنده اختلاف معنی‌داری است.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر نشان داده شد که استفاده از شیلاجیت به هر دو صورت گاواژ و داخل مقعدی باعث کاهش آسیب کبدی ایجاد شده بعد از کولیت اولسراتیو از طریق کاهش آنزیم‌های کبدی، بیلی روبین مستقیم و توتال و افزایش آلبومین سرمی می‌شود. اگرچه دریافت شیلاجیت به روش گاواژ اثرات حفاظتی بیشتری نسبت به گروه دریافت کننده شیلاجیت به روش داخل مقعدی از خود نشان داد، به گونه‌ای که دریافت شیلاجیت به روش گاواژ توانسته است میزان آنزیم‌های کبدی را به مقادیر نرمال آن‌ها در گروه شم نزدیک کند که علت آن احتمالاً به علت جذب بهتر مواد موثر شیلاجیت و اثراتی که احتمالاً بر ترشحات روده‌ای به صورت غیر مستقیم دارد و یا ناشی از اثر مستقیم آن بر کبد قبل از اثرات سیستمیک شیلاجیت در این روش باشد. در این مطالعه اثرات بهبودی شیلاجیت با سولفاسالازین که داروی رایج در درمان بیماری کولیت است، قابل مقایسه می‌باشد. سولفاسالازین می‌تواند علائم بالینی خفیف تا متوسط بیماران مبتلا به کرون را بهبود ببخشد (۲۱)، این دارو همراه با عوارض جانبی می‌باشد و بیمارانی که از التهاب روده کوچک رنج می‌برند یا تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند کمتر از مزایای این دارو سود می‌برند (۲۲)، بنابراین باید یک جایگزین طبیعی و بی خطر برای این دارو و عوارض جانبی آن فراهم شود. اثرات ضد التهابی شیلاجیت در بیماری کولون مربوط به وجود دی بنزو آلفا پیرونز به همراه اسید هیومیک و فولویک اسید در ساختار فیزیولوژیک آن می‌باشد (۲۳ و ۲۴). همچنین گزارش‌های متعددی اثرات آنتی اکسیدانی شیلاجیت را ثابت کرده است از جمله Khaksari و همکاران نشان دادند که این ماده سبب کاهش عوامل اکسیدانی در ترومای مغزی می‌شود (۲۵). Joukar و همکاران گزارش کردند که شیلاجیت سبب کاهش پراکسیداسیون لیپید و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی در آسیب میوکاردیت تجربی می‌شود (۲۶). همچنین شیلاجیت می‌تواند باعث افزایش میزان فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوتاتین پراکسیداز (GPX) در استریاتوم و قشر فرونتال موش‌ها شود (۲۷). در توافق با مطالعه حاضر اثرات حفاظت کبدی شیلاجیت در آسیب کبدی ناشی از الکل از طریق تعدیل شاخص‌های استرس اکسیداتیو (SOD، GSH، MDA) گزارش شده است (۲۸). احتمالاً اثر ضد التهابی شیلاجیت، به جز تغییر در مقادیر سیتوکین‌ها، از طریق اثر بر روی عوامل آنتی اکسیدان اعمال می‌شود (۲۹). همچنین Jambi و همکارانش نشان دادند که عصاره شیلاجیت از طریق کاهش التهاب و تعدیل سطوح سرمی $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ ، $IL-10$ و آدیپوکین می‌تواند کبد چرب غیر الکلی موش‌های صحرایی نر را بهبود ببخشد (۳۰). در ضمن، یکی از عوامل ایجاد کولیت باکتری‌ها و یا PAMP ها گزارش شده است (۳۱)، احتمال اینکه شیلاجیت با خاصیت ضد میکروبی خود، باعث کاهش التهاب شده باشد نیز بایستی مد نظر قرار گیرد. مطالعات نشان دادند که شیلاجیت از طریق تغییر شکل و عملکرد ماکروفاژها و افزایش مقاومت ماست سل‌ها در برابر آنتی بادی‌ها میزان حساسیت و التهاب را کاهش می‌دهد (۳۲ و ۳۳).

به طور کلی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اثرات حفاظتی کبدی شیلاجیت در موش‌های صحرایی دچار کولیت اولسراتیو ناشی از اسید استیک از طریق کاهش آنزیم‌های کبدی (SGPT، SGOT، ALP)، بیلی روبین مستقیم و توتال و افزایش آلبومین سرمی اعمال می‌شود. این مطالعه نشان داد که تجویز شیلاجیت به صورت خوراکی اثرات حفاظتی بیشتری روی آسیب کبدی ناشی از کولیت نسبت به شیلاجیت داخل مقعدی دارد. این یافته‌ها ممکن است استراتژی درمانی جدیدی برای درمان و پیشگیری از آسیب کبدی ناشی از کولیت اولسراتیو باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمان و کلیه کارکنان گروه فیزیولوژی به جهت تصویب و حمایت مالی از این تحقیق قدردانی می‌گردد.

References

1. Tegtmeyer D, Seidl M, Gerner P, Baumann U, Klemann C. Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies-Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(5):412-29.
2. Amirkhosravi L, Khaksari M, Sheibani V, Shahrokhi N, Ebrahimi MN, Amiresmaili S, et al. Improved spatial memory, neurobehavioral outcomes, and neuroprotective effect after progesterone administration in ovariectomized rats with traumatic brain injury: Role of RU486 progesterone receptor antagonist. *Iran J Basic Med Sci.* 2021;24(3):349-59.
3. Alimahdi F, Shahrokhi N, Khaksari Hadad M, Asadikaram G, Abolhasani M. Effect of shilajit on the levels of pro-inflammatory and anti inflammatory cytokines in ulcerative colitis induced by acetic acid in male rats. *J Med Plants.* 2020;19(75):78-91. [In Persian]
4. Barnes EL, Loftus EV, Kappelman MD. Effects of Race and Ethnicity on Diagnosis and Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2021;160(3):677-89.
5. Ionescu VA, Gheorghe G, Varlas VN, Stanescu AM, Diaconu CC. Hepatobiliary Impairments in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: The Current Approach. *Gastroenterol. Insights.* 2023;14(1):13-26.
6. Jena G, Trivedi PP, Sandala B. Oxidative stress in ulcerative colitis: an old concept but a new concern. *Free Radic Res.* 2012;46(11):1339-45.
7. Scalavino V, Piccinno E, Bianco G, Schena N, Armentano R, Giannelli G, et al. The Increase of miR-195-5p Reduces Intestinal Permeability in Ulcerative Colitis, Modulating Tight Junctions' Expression. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5840.
8. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M, Geffard M, Bosmans E. In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neoepitopes. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;127(5):344-54.
9. Juárez-Hernández E, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Barbero-Becerra VJ. Role of bioactive fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr J.* 2016;15(1):72.
10. Trivedi PP, Jena GB. Ulcerative colitis-induced hepatic damage in mice: studies on inflammation, fibrosis, oxidative DNA damage and GST-P expression. *Chem Biol Interact.* 2013;201(1-3):19-30.
11. Eltantawy N, Kassem AB, Elzayyadi IA, Elberry AA, Salah LM, Abdelrahim ME. Azathioprine and biological treatment genetic association with clinical response and toxicity in inflammatory bowel disease patients. *Bull Pharm Sci Assiut Univ.* 2023;46(1):305-30.
12. Cai C, Lu J, Lai L, Song D, Shen J, Tong J, et al. Drug therapy and monitoring for inflammatory bowel disease: a multinational questionnaire investigation in Asia. *Intest Res.* 2022;20(2):213-23.
13. Mikami Y, Tsunoda J, Suzuki S, Mizushima I, Kiyohara H, Kanai T. Significance of 5-Aminosalicylic Acid Intolerance in the Clinical Management of Ulcerative Colitis. *Digestion.* 2023;104(1):58-65.
14. Keshavarzi Z, Amiresmaili S, Shahrokhi N, Bibak B, Shakeri F. Neuroprotective effects of auraptene following traumatic brain injury in male rats: The role of oxidative stress. *Brain Res Bull.* 2021;177:203-9.
15. Ghezelbash B, Shahrokhi N, Khaksari M, Asadikaram G, Shahrokhi M, Shirazpour S. Protective Roles of Shilajit in Modulating Resistin, Adiponectin, and Cytokines in Rats with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Chin J Integr Med.* 2022;28(6):531-7.
16. Heimann TM, Swaminathan S, Greenstein AJ, Steinhagen RM. Incidence and Factors Correlating With Incisional

- Hernia Following Open Bowel Resection in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Review of 1000 Patients. *Ann Surg.* 2018;267(3):532-6.
17. Ghaazi Firozsalari F, Shahrokhi N, Khaksari Hadad M, Asadikaram G, Atashbar J. Effect of Shilajit on the Levels of Pro-inflammatory and Anti-inflammation Cytokines in Hepatic Injury in Male Rats. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2018;28(159):1-13. [In Persian]
18. Ran ZH, Chen C, Xiao SD. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates rats colitis induced by acetic acid. *Biomed Pharmacother.* 2008;62(3):189-96.
19. Keshavarzi Z, Ashekar A, Vatanchian M, Abbaspour A, Bibak B, Behnamfar M, et al. The effect of woody endocarpium of walnut alcoholic extract on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Braz J Pharm Sci.* 2022;58:e19520.
20. Khodir AE, Said E. Nifuroxazide attenuates experimentally-induced hepatic encephalopathy and the associated hyperammonemia and cJNK/caspase-8/TRAIL activation in rats. *Life Sci.* 2020;252:117610.
21. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life.* 2019;12(2):113-22.
22. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, McBrien K, Holmes R, et al. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(3):461-72.
23. Van Rensburg CE. The Antiinflammatory Properties of Humic Substances: A Mini Review. *Phytother Res.* 2015;29(6):791-5.
24. Shahrokhi N, Keshavarzi Z, Khaksari M. Ulcer healing activity of Mumijo aqueous extract against acetic acid induced gastric ulcer in rats. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(1):56-9.
25. Khaksari M, Mahmmodi R, Shahrokhi N, Shabani M, Joukar S, Aqapour M. The Effects of Shilajit on Brain Edema, Intracranial Pressure and Neurologic Outcomes following the Traumatic Brain Injury in Rat. *Iran J Basic Med Sci.* 2013;16(7):858-64.
26. Joukar S, Najafipour H, Dabiri S, Sheibani M, Sharokhi N. Cardioprotective effect of mumie (shilajit) on experimentally induced myocardial injury. *Cardiovasc Toxicol.* 2014;14(3):214-21.
27. Wilson E, Rajamanickam GV, Dubey GP, Klose P, Musial F, Saha FJ, et al. Review on shilajit used in traditional Indian medicine. *J Ethnopharmacol.* 2011;136(1):1-9.
28. Yadav SC, Govindasamy J, Ramnani R. Antioxidant and hepatoprotective activity of shilajit (asphaltum punjabinum) against alcohol induced liver injury in wistar rats. *Int J Ayur Pharma Res.* 2020;8(6):1-8.
29. Stohs SJ. Safety and efficacy of shilajit (mumie, moomiyo). *Phytother Res.* 2014;28(4):475-9.
30. Jambi EJ, Abdulaziz Alshubaily F. Shilajit potentiates the effect of chemotherapeutic drugs and mitigates metastasis induced liver and kidney damages in osteosarcoma rats. *Saudi J Biol Sci.* 2022;29(9):103393.
31. Erridge C, Duncan SH, Bereswill S, Heimesaat MM. The induction of colitis and ileitis in mice is associated with marked increases in intestinal concentrations of stimulants of TLRs 2, 4, and 5. *PLoS One.* 2010;5(2):e9125.
32. Rahmani Barouji S, Saber A, Torbati M, Fazljou SMB, Yari Khosroushahi A. Health Beneficial Effects of Moomiaii in Traditional Medicine. *Galen Med J.* 2020;9:e1743.
33. Lawley S, Gupta RC, Goad JT, Canerdy TD, Kalidindi SR. Anti-Inflammatory and Anti-Arthritic Efficacy and Safety of Purified Shilajit in Moderately Arthritic Dogs. *J Vet Sci Anim Husb.* 2013;1(3):302.