

اثر عصاره‌ی هیدروالکلی خارمریم (*Silybum marianum*) بر جلوگیری از چسبندگی داخل شکمی متعاقب اعمال جراحی در موش صحرایی

دکتر سید یزدان اسدی^۱، دکتر پویا پارسائی^۲، دکتر سهیل شفیع علویجه^۱، دکتر محمود رفیعان‌کوپائی^۳، دکتر مهرداد کریمی^۴

نویسنده‌ی مسوول: گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد dr.karimi.mehrdad@gmail.com

دریافت: ۹۳/۱۲/۶ پذیرش: ۹۴/۴/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: اصلی‌ترین پیامد جراحی‌های لگنی ایجاد چسبندگی است. گیاه خارمریم به دلیل دارا بودن خواص آنتی اکسیدانی می‌تواند مانع از چسبندگی گردد. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر عصاره‌ی خارمریم بر مهار چسبندگی داخل شکمی انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه‌ی تجربی، ۳۰ سر موش صحرایی به‌طور تصادفی به سه گروه درمان با عصاره‌ی ۱ درصد و ۵ درصد خار مریم (گروه A و B) و درمان با آب مقطر (گروه C) تقسیم شدند. پس از انجام لاپاراتومی سه برش طولی و عرضی به طول ۲ سانتی‌متر در سمت راست ایجاد و قطعه‌ای به ابعاد ۲×۲ سانتی‌متر از سمت چپ پریتون برداشته شد. در گروه A و B به‌ترتیب ۲cc از عصاره‌ی ۱ درصد و ۵ درصد خارمریم و در گروه C، ۳ میلی‌لیتر از آب مقطر، درون شکم ریخته و بسته شد. بعد از ۱۴ روز چسبندگی‌ها بر اساس تعداد باندهای آن (مقیاس کانباژ) درجه بندی شدند. داده‌ها توسط SPSS 16 و با آزمون‌های Kruskal-Wallis و Mann-Whitney بررسی شدند.

یافته‌ها: در بین سه گروه اختلاف معناداری در کاهش چسبندگی مشاهده شد ($P=0/023$). چسبندگی در گروه A و B به‌طور معناداری از گروه C کمتر بود ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری: عصاره‌ی خارمریم موجب کاهش قابل توجه در چسبندگی‌های داخل شکمی در موش صحرایی می‌گردد. لذا احتمالاً در موارد مشابه در انسان نیز موثر است و می‌تواند با انجام تحقیقات بالینی بیشتر، در نهایت از این عصاره و یا مواد مشتق از آن در جراحی‌های شکمی برای این گونه ضایعات استفاده گردد.

واژگان کلیدی: چسبندگی داخل شکمی، خارمریم، موش صحرایی

مقدمه

چسبندگی‌های داخل شکمی باندهای فیبروزه‌ای هستند که بین دو ارگان و یا یک ارگان و دیواره‌ی داخلی درون محوطه شکمی ایجاد می‌شوند که در نتیجه‌ی آسیب پریتون از جمله پروسه‌های جراحی (نوع اولیه) و یا در اثر عفونت‌های داخل شکمی (نوع ثانویه یا تاخیری) ایجاد می‌گردند (۱). بر اساس شواهد موجود در ۶۷ درصد موارد جراحی‌های داخل شکمی و ۲۸ درصد از موارد عفونت‌های داخل شکمی، باندهای چسبندگی ایجاد می‌گردد (۱).

چسبندگی‌های داخل شکمی باندهای فیبروزه‌ای هستند که بین دو ارگان و یا یک ارگان و دیواره‌ی داخلی درون محوطه شکمی ایجاد می‌شوند که در نتیجه‌ی آسیب پریتون از جمله پروسه‌های جراحی (نوع اولیه) و یا در اثر عفونت‌های داخل شکمی (نوع ثانویه یا تاخیری) ایجاد می‌گردند (۱).

۱- دکترای حرفه‌ای پزشکی عمومی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد

۲- دکترای تخصصی بهداشت مواد غذایی، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد

۳- دکترای تخصصی فارماکولوژی، استاد مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد

۴- فلوشیپ جراحی لاپاراسکوپی، استادیار گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد

بودن خواص آنتی اکسیدانی و فعالیت فیبرینولیتیک خود باعث کاهش چسبندگی های داخل شکمی می گردد (۱۲). ملاتونین و اریترپوئین نیز با خاصیت آنتی اکسیدانی خود باعث کاهش استرس های اکسیداتیو و در نتیجه کاهش موثر در چسبندگی های داخل شکمی می گردند (۱۳). همچنین در تحقیقاتی تزریق داخل پریتونن سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز که آثار شناخته شده ای بر ضد رادیکال های آزاد اکسیژن دارند (۱۴)، باعث کاهش واکنش های التهابی و در نتیجه کاهش چسبندگی در مدل های حیوانی شده است (۱۵). اخیرا نیز در چند مورد مشاهده شده گیاهان دارای خواص آنتی اکسیدانی نیز باعث مهار چسبندگی داخل شکمی شده اند (۱۶). گیاه خار مریم از تیره کاسنی با نام علمی *Silybum marianum* و نام انگلیسی Milk Thistle می باشد. خارمریم یک گیاه دارویی بلند و عمودی است که ارتفاع آن به ۱ تا ۳ متر می رسد و دارای برگ های خاردار و شیره چسبناک و شیری رنگ بوده و توسط دانه تولید مثل می نماید. این گیاه رویش جهانی داشته و بومی ایران نیز می باشد. میوه ها و دانه های آن دارای فلاونوئید گلیکوسید های است که از دسته ی ترکیبات پلی فنولیک به حساب می آید و به عنوان داروی محافظ کبدی مورد استفاده قرار می گیرد (۱۷). این ترکیبات شامل سیلی بین (*Silybin*)، ایزوسیلی بین (*Isosilybin*)، سیلی کریستین (*Silychristin*)، سیلی دیانین (*Silydianin*) و تاکسی فولین (*Taxifolin*) می باشند که مجموعا سیلی مارین (*Silymarin*) نامیده می شود که ترکیب اصلی و موثره ی آن می باشد و عمده اثرات فارماکولوژیکی این گیاه از جمله اثرات آنتی اکسیدانی، ضد التهاب، ضد سرطان و محافظت سلول های کبد در برابر بسیاری از سموم کبدی، مرتبط با آن است. سیلی مارین در همه ی قسمت های گیاه یافت می شود، اما بیشترین میزان آن در دانه ها موجود است (۱۹ و ۱۸). فلاونوئید هایی مانند سیلی مارین (مخصوصا سیلیبین) به عنوان آنتی اکسیدان هایی بسیار قوی و از بین برنده ی رادیکال آزاد شناخته می شوند

چسبندگی ها همچنین به عنوان اصلی ترین عامل انسداد های روده ای از جمله در ایلئوم به حساب می آیند، به طوری که در ۶۰ تا ۷۰ درصد موارد، چسبندگی عامل ایجاد کننده ی انسداد می باشد (۱ و ۲). در مجموع ۳۳ درصد از بیماران که تحت اعمال جراحی باز شکمی و یا لگنی قرار می گیرند به طور متوسط در طول یک دوره ی ۱۰ ساله ۲ مرتبه مورد بررسی مجدد قرار می گیرند به طوری که ۲۰ درصد از آن ها در یک سال اول مراجعه می نمایند (۳). در مطالعه ای نشان داده شده است که متعاقب ۵۱ درصد از جراحی های زنان، ۶۶ درصد از جراحی های دستگاه گوارش و ۲۲ درصد از جراحی های دستگاه ادراری؛ باندهای چسبندگی تشکیل شده است (۴). چسبندگی های داخل شکمی همچنین به عنوان دومین عامل ناباروری در زنان محسوب می گردد (۱). همچنین، باندهای چسبندگی از علت های شایع و معمول دردهای لگنی، می باشند (۳). سایر عوارض وابسته به چسبندگی ها شامل انسداد حالب، اختلال در عملکرد ادرار کردن، دردهای مزمن شکم و ایجاد اشکال در انجام جراحی های مجدد می باشد (۱).

به منظور پیشگیری از ایجاد باندهای چسبندگی متعاقب اعمال جراحی، مواد زیادی تا کنون مورد مطالعه قرار گرفته اند که می توان به هپارین و دالتپارین (۵)، استفاده از تکنیک های متفاوت عمل جراحی و مواد مختلفی از قبیل محلول های کریستالوئید (۶)، کورتیکواستروئید، هپارین، هیالورونیک اسید، هیدروژل (۸ و ۷)، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، پروژسترون، ملاتونین، متیلن بلو و بلوک کننده های کانال کلسیم اشاره کرد (۹). تحقیقات بسیاری قبلا نشان داده است ترکیبات با خواص آنتی اکسیدانی تاثیر بسزایی در کاهش چسبندگی های داخل شکمی دارند (۱۰)، از جمله پژوهشی که نشان داد ویتامین E می تواند با خواص آنتی اکسیدانی بالای خود باعث کاهش اکسیداسیون های ناشی از رادیکال های آزاد بافتی و کاهش چسبندگی گردد (۱۱). استاتین ها نیز با دارا

(۲۰). مطالعات انسانی نشان می دهد، در بیماران با سیروز الکلی، سیلی مارین، سطوح سوپراکسید دسموتاز لنفوسیت و RBC را افزایش می دهد و در نتیجه اثرات آنتی اکسیدانی را بالا می برد (۲۱). با توجه به خواص ذکر شده برای ترکیبات فلاونوئیدی موجود در این گیاه از جمله خاصیت ضد التهابی و آنتی اکسیدانی آن و نقش فزاینده ای این خواص در بهبود چسبندگی، ترکیبات فوق می توانند در روند لیز کامل فیبرین و نیز جلوگیری از تولید و تجمع کلاژن که همگی در اثر فعالیت های نامناسب فاکتورهای التهابی و رادیکال های آزاد رخ می دهد، تاثیر بسزایی داشته باشند و مانع از ایجاد باندهای چسبندگی داخل شکمی متعاقب اعمال جراحی های شکمی و سزارین ها گردند. با توجه به اهمیت، شیوع و عوارض بالای چسبندگی های اولیه؛ هدف از این مطالعه تعیین تاثیر عصاره ای این گیاه بر چسبندگی های ناشی از اعمال جراحی است که در صورت تحقق این امر مطالعات بالینی بیشتر بر روی موارد انسانی نیز توصیه می گردد که در صورت موفقیت، کاربرد آن در جراحی های داخل شکمی امکان پذیر خواهد بود.

روش بررسی

این مطالعه، به صورت تجربی (Experimental) پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به روش زیر در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد انجام شد. در حین انجام آزمایشات سعی گردید کلیه اصول اخلاقی و حرفه ای کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردد تا کمترین استرس ممکن به حیوان وارد شود.

تهیه عصاره و غلظت مناسب از آن: برای تهیه عصاره از روش ماسراسیون استفاده شد. برای این منظور ۱۰۰ گرم از دانه های خشک شده ی خارمریم (گیاه خارمریم با شماره ی ۳۸۰ در واحد هرباریوم مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به ثبت رسیده است) را پودر

کرده و سپس آن را به یک ارلن مایر منتقل و ۲ لیتر اتانول ۷۵ درصد به آن اضافه کرده و در دمای آزمایشگاه رها گردید. پس از ۴۸ ساعت عصاره را با کاغذ صافی عبور داده و تفاله فشار داده شد تا کاملاً تخلیه شود. با افزودن اتانول به تفاله، مراحل قبل دوباره تکرار شد. سپس با استفاده از دستگاه تقطیر در خلا عصاره را تغلیظ و حجم آن به ۲۰ میلی لیتر رسانده شد. عصاره ی تغلیظ شده در دمای ۵۰ درجه ی سانتی گراد در آن کاملاً خشک و سپس با کاردک تراشیده و در هاون ساییده شد (۱۰). سپس در ادامه به کمک آب مقطر از عصاره، محلول هایی به غلظت های ۱ درصد و ۵ درصد ساخته شد. برای حفظ شرایط استریلایسیون، محلول های حاصل از فیلتر ۰/۲ میکرون (Baxa Co, USA) عبور داده و مورد استفاده قرار گرفت.

حیوان مورد استفاده و نگهداری آن: در این پژوهش ۳۰ سر رت نر سالم از نژاد ویستار (Wistar) و نوع آلبینو (Albino)، با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و محدوده سنی ۳ ماه، به طور تصادفی به سه گروه ۱۰ سری درمان با عصاره ۱ درصد خارمریم (گروه مداخله A)، درمان با عصاره ۵ درصد خارمریم (گروه مداخله B) و درمان با آب مقطر (گروه شاهد C) تقسیم شدند. در این مطالعه از رت های نر سالمی استفاده شد که تحت عمل جراحی قبلی یا هرگونه مداخلات پزشکی قرار نگرفته بودند. رت ها را در شرایط یکسان و استاندارد از نظر تغذیه (پلیت استاندارد تهیه شده از شرکت رازی کرج، ایران)، نور (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی) و دما (23 ± 2 درجه ی سانتی گراد) قرار داده شدند.

ایجاد ضایعات چسبندگی: ایجاد ضایعات چسبندگی به صورت اولیه در شرایط بیهوشی انجام گردید. انجام اعمال جراحی به طور یکسان و استاندارد در تمام نمونه ها و توسط یک نفر صورت گرفت. بیهوشی رت ها در هر دو گروه با استفاده از ترکیب دو داروی کتامین ۱۰ درصد

(۱۶). لازم به ذکر است کلیه مراحل اعمال جراحی و ایجاد ضایعات داخل شکمی مطابق با اصول اخلاقی و با مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد صورت پذیرفت. **درمان:** طول دوره‌ی درمان ۱۴ روز بود و روز ایجاد ضایعات به‌عنوان روز اول دوره‌ی درمانی مد نظر قرار گرفته شد. در گروه درمان با عصاره‌های ۱ درصد و ۵ درصد خارمریم بلافاصله پس از ایجاد ضایعات به میزان ۳ سی‌سی از محلول مورد نظر در محل ضایعات درون محوطه شکم ریخته و سپس به‌وسیله‌ی نخ بخیه، شکم بسته شد. در گروه شاهد نیز بلافاصله پس از ایجاد ضایعات به میزان ۳ سی‌سی از آب مقطر در محل ضایعات درون محوطه شکم ریخته و شکم بسته شد. مطالعات گذشته اثبات نموده که آب مقطر هیچگونه تاثیری بر چسبندگی‌های داخل شکمی ندارد (۱۶). از این رو در این مطالعه به‌عنوان درمان در گروه کنترل در نظر گرفته شد.

جمع‌آوری داده‌ها: پس از گذشت ۱۴ روز از ایجاد ضایعات، عمل جراحی لاپاراتومی مجدد انجام گرفت. برای این منظور پس از بیهوشی، شکم هر رت باز و درجه بندی چسبندگی‌ها توسط فردی که نسبت به گروه بندی نمونه‌ها ناآگاه است صورت گرفت. برای مقایسه‌ی چسبندگی‌ها برای هرکدام درجه بندی جداگانه انجام شد که این کار توسط مقیاس اهمیت-کانباز انجام گرفت (۲۲). بر این اساس درجه چسبندگی‌ها به‌صورت زیر محاسبه گردید:

درجه‌ی ۰: بدون چسبندگی
درجه‌ی ۱: وجود یک باند چسبنده باریک بدون عروق و به راحتی جدا شونده
درجه‌ی ۲: وجود ۲ باند چسبنده باریک و بدون عروق و به راحتی جدا شونده
درجه‌ی ۳: وجود ۳ باند چسبنده باریک و بدون عروق و به راحتی جدا شونده
درجه‌ی ۴: وجود بیش از ۳ باند چسبنده بدون عروق و

(Alfasan Co., Netherlands) با غلظت ۲۰ میلی‌گرم در کیلوگرم و زایلازین ۲ درصد (Alfasan Co, Netherlands) با غلظت ۲ میلی‌گرم در کیلوگرم به میزان ۱۰ واحد انسولینی انجام شد. در هر دو گروه پس از بیهوشی، نمونه‌ها را به وضع خوابیده بر روی پشت بر روی میز جراحی قرار داده و سپس پوست شکم را با بتادین ۱۰ درصد آغشته نموده و با تیغ آرایشگری موهای محل مورد نظر به‌طور کامل تراشیده شد تا پوست محل آماده ایجاد برش جراحی گردد. سپس در ادامه با رعایت شرایط استریل برش جراحی به طول ۳ سانتی‌متر بر روی خط وسط بر روی شکم داده شد. پس از ورود به محوطه شکمی دیواره سمت راست به وسیله‌ی تیغ بیستوری شماره ۲۴، ۳ برش عرضی کم عمق به طول ۲ سانتی‌متر به‌صورت طولی و عرضی داده شد و در سمت چپ از دیواره داخلی شکم با قیچی جراحی از سطح پری‌توئن قطعه برداری گردید که ابعاد هر قطعه ۲×۲ سانتی‌متر بود. این تکنیک‌ها به‌منظور اطمینان یافتن از ایجاد یک چسبندگی استاندارد با مکانیسم صدمه صفاقی با قطعه برداری از سطح داخلی صفاق و خراش دیواره با تیغ بیستوری به شرح مذکور انجام گرفت. سپس در قسمتی که مربوط به محوطه شکمی است با نخ ظریف و قابل جذب کات کوت ۳/۰، ۴ عدد بخیه تک به فاصله ۱ سانتی‌متر از هم زده شد که با توجه به خاصیت جذب آن مانع از حضور نخ جراحی به‌عنوان جسم خارجی در حفره شکمی و تحریک پری‌توئن برای تشکیل چسبندگی‌های مجدد شده و سپس برای اینکه درجات چسبندگی در هر رت با این مرحله از کار تغییری نکند عضلات، فاشیا و پوست که مرتبط با داخل نیست با نخ سیلیک غیر قابل جذب ۲/۰، ۴ عدد بخیه تک به فاصله ۱ سانتی‌متر از هم در محل زده شد. بار دیگر پوست محل را ضد عفونی کرده و رت‌ها را در شرایط مناسب دمایی قرار داده تا به هوش آیند. بخیه‌های خارجی در روز هفتم دوره درمان پس از بیهوشی به همان روش ذکر شده، کشیده شدند

به راحتی جدا شونده و یا چسبندگی پراکنده و منتشر تجزیه و تحلیل داده‌ها: به منظور جمع‌آوری و ثبت اطلاعات، نمونه‌ها شماره گذاری و برای هر کدام به طور مجزا چک لیستی طراحی و داده‌ها ثبت گردید. پس از آن جهت گزارش و بررسی اطلاعات حاصل، از چسبندگی‌های درون محوطه شکم، عکس برداری انجام و سپس تصاویر با یکدیگر مقایسه شدند. اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار SPSS ۱۶ و با استفاده از آزمون‌های Kruskal-Wallis و Mann-Whitney مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در این مطالعه تمامی نمونه‌ها پیش از عمل، فعالیت و تغذیه‌ی مشابه داشتند و پس از عمل بهبودی کامل یافتند، به‌طوری که در هیچ‌کدام علایمی از آسیب یا مایع ویسکوز

داخل شکمی و مرگ و میر دیده نشد. پس از انجام لاپاروتومی، در اثر برش و خراش با روش و شرایط یکسان در هر دو گروه باقیمانده، در دیواره‌ی داخلی پریتون چسبندگی ایجاد شد؛ ولی در گروه‌های مداخله این مقدار به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر بود به‌طوری که میزان فراوانی درجه چسبندگی صفر (فاقد باندهای چسبندگی) در هر کدام از گروه‌های مداخله ۳ سر بود (تصویر ۱)، در حالی که در گروه شاهد، همه‌ی نمونه‌ها دارای باندهای چسبندگی بودند. شایان ذکر است که در گروه شاهد باندهای چسبندگی به بخش‌های مختلف داخل شکمی گسترش یافته بود (تصویر ۲) در صورتی که این وضعیت در گروه‌های مداخله دیده نشد. در گروه درمان با عصاره‌ی ۱ درصد و ۵ درصد بیشترین فراوانی مربوط به درجه‌ی چسبندگی ۱، با ۵ سر (۵۰ درصد) و ۴ سر (۴۰ درصد) و در گروه شاهد بیشترین فراوانی مربوط به درجه‌ی چسبندگی ۲، با ۵ سر (۵۰ درصد) بود (جدول ۱).

جدول ۱، مقایسه‌ی میزان فراوانی درجه چسبندگی در گروه‌های درمانی

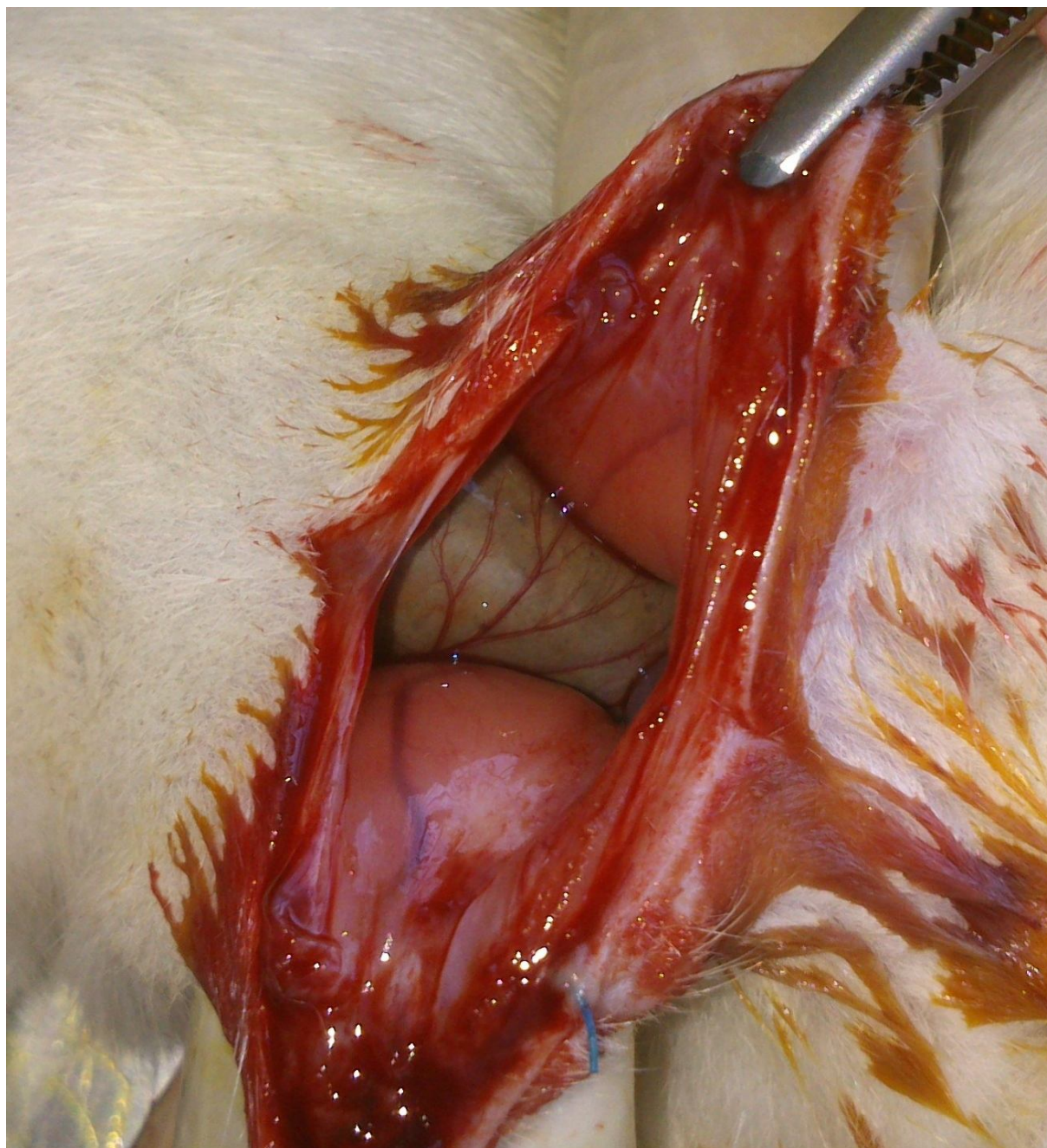
گروه‌های درمانی	عصاره ۱ درصد خارمریم	عصاره ۵ درصد خارمریم	گروه شاهد
درجه چسبندگی	تعداد (درصد فراوانی)	تعداد (درصد فراوانی)	تعداد (درصد فراوانی)
۰	۳ (۳۰)	۳ (۳۰)	۰ (۰)
۱	۵ (۵۰)	۴ (۵۰)	۲ (۲۰)
۲	۱ (۱۰)	۲ (۱۰)	۵ (۵۰)
۳	۰ (۰)	۱ (۰)	۲ (۲۰)
۴	۱ (۱۰)	۰ (۱۰)	۱ (۱۰)
جمع کل	۱۰ (۱۰۰)	۱۰ (۱۰۰)	۱۰ (۱۰۰)

جدول ۲، میانه، میانگین و انحراف معیار درجه چسبندگی در گروه‌های درمانی

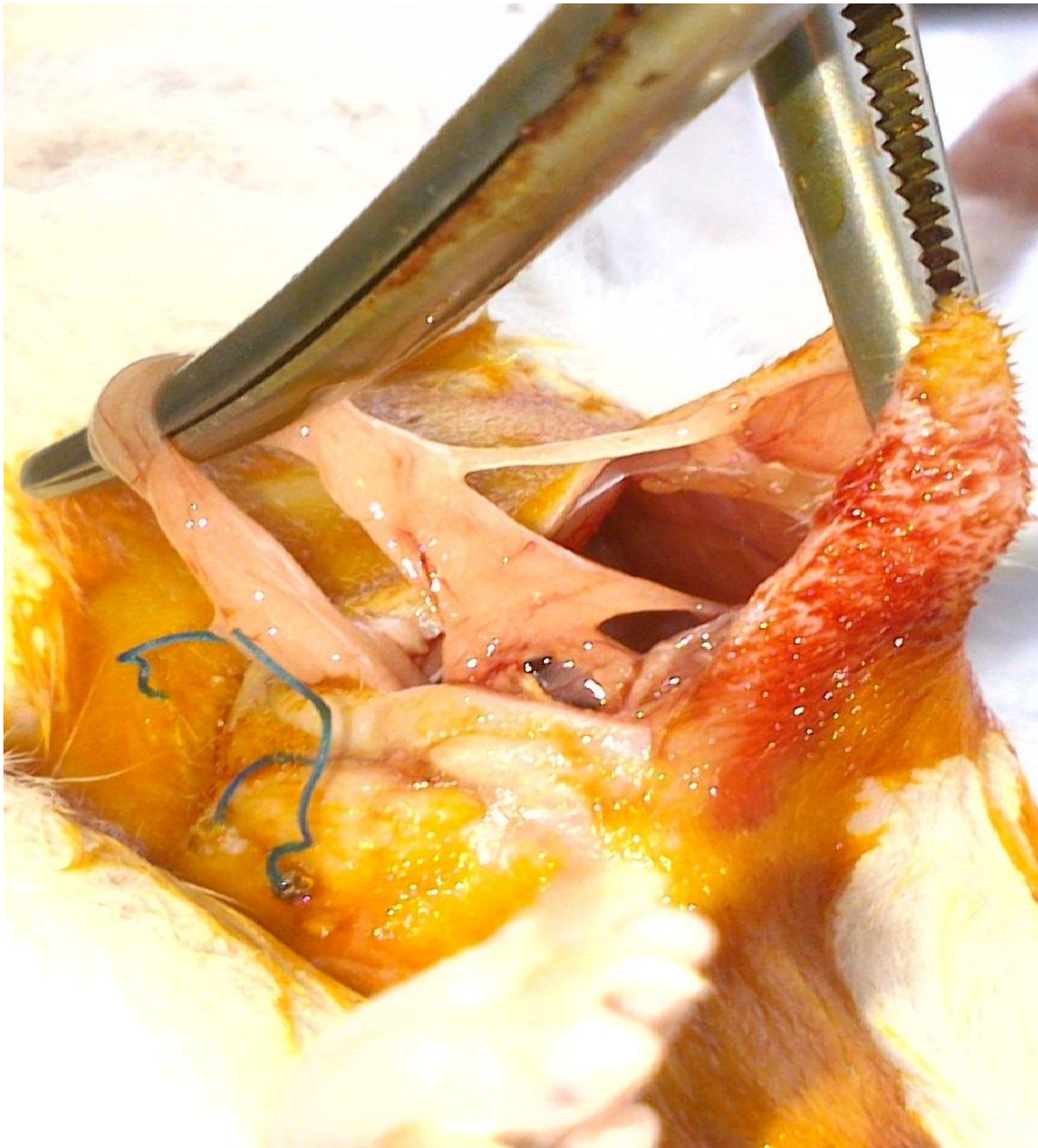
شاخص‌های آماری	میانه	میانگین	انحراف معیار
گروه درمانی			
عصاره ۱ درصد خارمریم	۱/۰۰۰	۱/۱	۱/۱۹۷
عصاره ۵ درصد خارمریم	۱/۰۰۰	۱/۱	۰/۹۹۴
شاهد	۲/۰۰۰	۲/۲	۰/۹۱۹

جدول ۲ میانگین درجه چسبندگی در گروه‌های مداخله و شاهد را نشان می‌دهد. با توجه به مندرجات این جدول و مقایسه آماری در بین سه گروه در مجموع اختلاف آماری معناداری در کاهش میزان چسبندگی به دست آمد ($P=0/023$). میزان چسبندگی در گروه‌های تحت درمان با

عصاره‌های ۱ درصد و ۵ درصد خارمریم در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معناداری کمتر بود (به ترتیب $P=0/015$ و $P=0/023$). در بررسی بین گروه‌های تحت درمان با عصاره‌های ۱ درصد و ۵ درصد با یکدیگر نیز اختلاف آماری معناداری در این زمینه به‌دست نیامد ($P>0/05$).



تصویر ۱: عدم تشکیل باندهای چسبندگی در گروه مداخله



تصویر ۲: تشکیل باندهای گسترده‌ی چسبندگی داخل شکمی در گروه شاهد

بحث

هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات پیشگیری کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی خارمریم بر چسبندگی‌های اولیه‌ی داخل شکمی در موش صحرایی بوده است، که نتایج حاصل از آن

حاکی از موثر بودن این عصاره می‌باشد. ایجاد چسبندگی داخل شکمی یکی از عوارض شایع جراحی‌های داخل شکمی می‌باشد که می‌تواند باعث عوارض متعدد و گاهی کشنده همچون ایلئوس، انسداد روده‌ها و نیز ناباروری گردد (۲۳). با

همراه با سیلی بین از عمل ممانعت کننده‌های حرکت لکوسیت‌ها جلوگیری می‌کند (۲۹). در تحقیقات بسیاری اثرات آنتی‌اکسیدانی ترکیبات موجود در این گیاه به اثبات رسیده است (۱۸). همچنین در پژوهشی دیگر اثرات ترکیبات آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان عامل بیان کننده ی ژن عامل رشد بافت همبند و مهار کننده‌ی بیان ژن تنظیم کننده کلاژن نوع یک عنوان شده و اثرات آن‌ها در گروه بندی منظم کلاژن‌ها به اثبات رسیده است (۳۰). از سوی دیگر از ترکیبات فلاونوئیدی و پلی‌فنولیک با قدرت آنتی‌اکسیدانی بالای عصاره‌ی خارمریم می‌توان به سیلی‌بین (Silybin)، ایزوسیلی (Isosilybin)، سیلی‌کریستین (Silychristin)، سیلی‌دیانین (Silydianin) و تاکسی‌فولین (Taxifolin) می‌باشند که مجموعاً سیلی‌مارین (Silymarin) نامیده می‌شود (۱۸) می‌توان اشاره نمود، زیرا ترکیبات با قدرت آنتی‌اکسیدانی بالا می‌تواند بر روند التیام جراحت مفید بوده و با بازدارندگی از التهاب و عمل لیز کامل فیبرین و نیز تولید و تجمع کلاژن (۳۱)، مانع از ایجاد چسبندگی داخل شکمی متعاقب اعمال جراحی داخل شکمی و سزارین‌ها گردد.

علیرغم اینکه مطالعات بسیاری در جهت درمان این ضایعات انجام شده ولی بر روی مواد با خاصیت آنتی‌اکسیدانی تاکنون آزمایشات زیادی انجام نگرفته است. در یکی از این آزمایشات تاثیرات جای سبز در چسبندگی‌های متعاقب لاپاراتومی در موش صحرایی مورد مطالعه قرار گرفته است و خواص ضد چسبندگی آن به مواد آنتی‌اکسیدان نسبت داده شده (۱۶). در مطالعه‌ی دیگری تاثیرات مثبت مهار کننده پراکسیداسیون چربی بر روی چسبندگی‌های داخل شکمی در خرگوش به اثبات رسیده است (۶) و با توجه به اینکه در مطالعاتی ثابت شده است که سیلی‌مارین از طریق اثرات آنتی‌اکسیدانی که داشته است در میکروزوم‌های کبدی و ریوی انسان، به‌صورت آنتی‌اکسیدان و پاک کننده‌ی رادیکال‌های آزاد عمل می‌کند که در نتیجه عملی حفاظتی در برابر پراکسیداسیون چربی القا

این حال تشکیل چسبندگی پس از جراحی بخشی از روند طبیعی ترمیم بافت است که در اثر هر عاملی که منجر به کاهش اکسیژن بافتی و ایسکمی گردد، ایجاد می‌شود (۲۴)، از جمله رادیکال‌های آزاد اکسیژن که در مراحل اول ایسکمی تولید گشته و با واکنش سریع خود با اکسیژن به نوبه‌ی خود باعث کاهش محسوس‌تر آن می‌گردد. منبع سوپراکسید و سایر رادیکال‌های آزاد ممکن است سیتوکروم اکسیداز میتوکندری یا گزانتین اکسیداز سلول‌های اندوتلیال در بافت‌های مختلف باشد که در پی آسیب بافتی منجر به آزاد شدن آن‌ها می‌گردد (۲۵). پراکسید هیدروژن و آنیون سوپر اکسید هر دو برای سلول‌هایی مانند اندوتلیال، پلاکت‌ها و فیبروبلاست‌ها به دلیل ایجاد سیتولیز خارج سلولی سمی هستند (۱۴) که نتیجه سیتولیز و پراکسید شدن چربی غشای سلولی افزایش نفوذپذیری عروق و ایجاد آگزودا است که می‌تواند آغازگر روند چسبندگی باشد (۲۶). تاکنون هیچ کدام از مداخلات تاریخی انجام شده، نتوانسته‌اند از تشکیل باند فیروز داخل شکمی به‌طور کامل جلوگیری نمایند. سلول‌های التهابی که از مهم ترین آن‌ها می‌توان به اینترلوکین‌ها (IL-1 و IL-6) و ترکیبات فعال از جمله TNF- α (Tumor Necrosis Factor-Alpha) و TGF- β (Transforming Growth Factor-Beta) اشاره نمود که از مهم ترین مواردی هستند که زمینه ساز فعال سازی آبشار انعقادی و رسوب رشته‌های فیبرینی و تشکیل باندهای کلاژنی می‌گردند (۲۷). به نظر می‌رسد جلوگیری از ایجاد رادیکال‌های آزاد ناشی از ایسکمی موضعی در آسیب بافتی توسط آنتی‌اکسیدان‌های فراوان موجود در عصاره‌ی خارمریم که از دسته ترکیبات فلاونوئیدی و پلی‌فنولیک بوده و قابلیت جذب رادیکال‌های آزاد را دارد و منجر به مهارسازی سیتوکین‌ها، TNF- α (۲۷) و TGF- β (۲۸) می‌گردد، از عوامل مهم پیشگیری از این ضایعات باشد. سیلی‌مارین همچنین هنگامی که نوتروفیل‌ها تحریک می‌شوند، از آزاد شدن میلوپراکسیداز از آن‌ها جلوگیری می‌کند. تلقیح نوتروفیل‌ها

مشابه در انسان نیز موثر می‌باشد، لذا می‌توان با مطالعات بیشتر بر داروهای مشتق از خارمریم در مطالعات بالینی، استفاده از این عصاره را برای درمان این گونه ضایعات در انسان نیز مورد بررسی قرار داد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۱۵۴۶ و پایان نامه‌ی دوره دکترای حرفه‌ای پزشکی شماره‌ی ۱۱۱۷ مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می‌باشد. بدینوسیله از آن معاونت محترم و همچنین مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و کلیه کسانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نموده‌اند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

References

- 1- Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR. Schwartz's Principles of Surgery. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.
- 2- Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg*. 2011; 9: 589-94.
- 3- Pfeifer S, Lobo R, Goldberg J, et al. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013; 99: 1550-5.
- 4- Okabayashi K, Ashrafian H, Zacharakis E, et al. Adhesions after abdominal surgery: a systematic review of the incidence, distribution and severity. *Surg Today*. 2014; 44: 405-20.

شده توسط مواد شیمیایی فراهم می‌آورد (۳۲)؛ از این جهت با مطالعه‌ی حاضر در جهت کاهش چسبندگی همخوانی دارد. در این مطالعه در مقایسه بین گروه‌های تحت درمان با عصاره‌های ۱ درصد و ۵ درصد اختلاف معناداری به‌دست نیامد. مطالعات بیشتر بر روی دوزهای دیگر از این عصاره و یافتن موثرترین دوز درمانی در مطالعات آینده پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و داشتن ترکیبات پلی فنولیک با خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی، عصاره‌ی خارمریم توانسته است در امر ترمیم ضایعات ایجاد شده در حفره شکمی در موش صحرایی موثر بوده و باعث جلوگیری از پیشرفت و توسعه روند چسبندگی گردد و احتمالاً در موارد

- 5- Pourjafar M, Karimi I, Frid M, Maghsoudi E, Shakhniaei M. The comparison of standard heparin and dalteparin on prevention of adhesion in peritonitis with or without infection in rat. *J Vet Res*. 2007; 62: 277-80.
- 6- Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107: 769-75.
- 7- de la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47: 2157-61.
- 8- Sanfilippo JS, Booth RJ, Burns CD. Effect of

- vitamin E on adhesion formation. *J Reprod Med*. 1995; 40: 278-82.
- 9- Ashrafi A, Adib P, Sharifi F, Vali A. Evaluation of reduction of surgery induced peritoneal adhesions by methylene blue. *J Isfahan Med Sch*. 2000; 18: 1-4.
- 10- Asadi SY, Parsaei P, Karimi M, Rafieian-kopaei M. Effect of ethanolic extract of green tea (*Camellia Sinensis*) on intra-abdominal adhesions in rats. *J Zanzan Unive Med Sci*. 2013; 21: 86-96.
- 11- Cheung JP, Tsang HH, Cheung JJ, Yu HH, Leung GK, Law WL. Adjuvant therapy for the reduction of postoperative intra-abdominal adhesion formation. *Asian J Surg*. 2009; 32: 180-6.
- 12- Aarons CB, Cohen PA, Gower A, et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Ann Surg*. 2007; 245: 176-84.
- 13- Ara C, Kirimlioglu H, Karabulut AB, et al. Protective effect of melatonin against oxidative stress on adhesion formation in the rat cecum and uterine horn model. *Life Sci*. 2005; 77: 1341-50.
- 14- Awonuga AO, Fletcher NM, Saed MG. The in-vivo effects of superoxide dismutase on the incidence and severity of post-operative adhesion development. *Fertil Steril*. 2014; 102: 73-83.
- 15- Yuzbasioglu MF, Ezberci F, Imrek E, Bulbuloglu E, Kurutas EB, Imrek S. The effect of intraperitoneal catalase on prevention of peritoneal adhesion formation in rats. *J Invest Surg*. 2008; 21: 65-9.
- 16- Parsaei P, Karimi M, Asadi SY, Rafieian-kopaei M. Bioactive components and preventive effect of green tea (*Camellia Sinensis*) extract on post-laparotomy intra-abdominal adhesion in rats. *Int J Surg*. 2013; 11: 811-15.
- 17- Cacho M, Moran M, Corchete P, Fernández-Tárrago J. Influence of medium composition on the accumulation of flavonolignans in cultured cells of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. *Plant Science*. 1999; 144: 63-68.
- 18- Burgess CA. *Silybum marianum* (Milk Thistle). *J Pharm Soc Wis*. 2003; 4: 3-40.
- 19- Gupta OP, Sing S, Bani S, et al. Anti-inflammatory and anti-arthritis activities of silymarin acting through inhibition of 5-lipoxygenase. *Phytomedicine*. 2000; 7: 21-4.
- 20- Altorjay I, Dalmi L, Sari B, Imre S, Balla G. The effect of silibinin (Legalon) on the free radical scavenger mechanisms of human erythrocytes in vitro. *Acta Physiol Hung*. 1992; 80: 375-80.
- 21- Fehér J, Deák G, Müzes G, et al. Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. *Orv Hetil*. 1989; 130: 2723-7.
- 22- Abbasian B, Kazemini H, Esmaeili A, Adibi Sh. Effect of bovine amniotic fluid on intra-abdominal adhesion in diabetic male rats. *J Diabetes Complications*. 2011; 25: 39-43.
- 23- Evers BM. Small Intestine. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al, eds. Sabiston Textbook of Surgery: The biological basis of

- modern surgical practice. 18th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008, 882-3.
- 24- Mitwally FM, Diamond MP. Adhesions Prevention. In: Falcone T, Hurd WW, eds. Clinical Reproductive Medicine and Surgery. 1st ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2008, 779-80.
- 25- Bertuglia S, Colantuoni A, Intaglietta M. Effect of leukocyte adhesion and microvascular permeability on capillary perfusion during ischemia-reperfusion injury in hamster cheek pouch. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1993; 13: 13-26.
- 26- Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet*. 1990; 335: 1120-2.
- 27- Fordham JB, Naqvi AR, Nares S. Leukocyte production of inflammatory mediators is inhibited by the antioxidants phloretin, silymarin, hesperetin, and resveratrol. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 938712.
- 28- Balouchi S, Gharagozloo M, Esmaeil N, Mirmoghtadaei M, Moayed B. Serum levels of TGF β , IL-10, IL-17, and IL-23 cytokines in β -thalassemia major patients: the impact of silymarin therapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2014; 36: 271-4.
- 29- Kalmar L, Kadar J, Somogyi A, Gergely P, Csomos G, Feher J. Silibinin (Legalon-70) enhances the motility of human neutrophils immobilized by formyl-tripeptide, calcium ionophore, lymphokine and by normal human serum. *Agents Actions*. 1990; 29: 239-46.
- 30- Klass BR, Branford OA, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. The effect of epigallocatechin-3-gallate, a constituent of green tea, on transforming growth factor-beta1-stimulated wound contraction. *Wound Repair Regen*. 2010; 18: 80-8.
- 31- Asadi SY, Parsaei P, Karimi M, et al. Effect of green tea (*Camellia Sinensis*) extract on healing process of surgical wounds in rat. *Int J Surg*. 2013; 11: 332-37.
- 32- Pietrangelo A, Borella F, Casalgrandi G, et al. Antioxidant activity of silybin in vivo during long-term iron overload in rats. *Gastroenterology*. 1995; 109: 1941-9.

Preventive Effect of *Silybum marianum* Hydroalcoholic Extract on Post-Surgical Intra-Abdominal Adhesion in Rats

Asadi SY¹, Parsaei P², Shafiei Alavijeh S¹, Rafieian-kopaei M¹, Karimi M³

¹Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

²Young Researchers and Elite Club, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran.

³Dept of Surgery, Faculty of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.

Corresponding Author: Karimi M, Dept. of Surgery, Faculty of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

E-mail: dr.karimi.mehrdad@gmail.com

Received: 25 Feb 2015 **Accepted:** 12 Jul 2015

Background and Objective: Adhesion formation is the commonest complication of abdominal surgery. Bearing an anti-oxidant activity, *Silybum marianum* may reduce adhesion formation. This study was an endeavor to shed light on the effect of *Silybum marianum* on intra-abdominal adhesions.

Materials and Methods: In this experimental study, 30 rats were randomly assigned to three groups: treated by 1% and 5% concentrations of the *S. marianum* extract (groups A and B) and distilled water (group C). After laparotomy, three longitudinal and transverse incisions (2 cm in length) were made on the right wall of the abdomen and a 2×2 piece was removed from peritoneal surface on the left side of the abdominal wall. In groups A, B and C, 3 mL of 1% and 5% of *S. marianum* extract or distilled water were administered into abdominal cavity of the rats, respectively. After 14 days, adhesion degrees were determined according to the number of adhesion bands (Canbaz scale). Data analysis was performed through SPSS 16 using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests.

Results: There was a significant difference in adhesion formation among the groups ($P=0.023$). Adhesion degree in groups A and B were significantly lower than the control group ($P<0.05$).

Conclusion: *S. marianum* extract supported a preventive effect on intra-abdominal adhesion in rats, which gives rise to the evidence that it may be similarly effective for human cases. Throughout further clinical studies, this plant and its derived compounds might be applied in the treatment of such complications subsequent to abdominal surgeries.

Keywords: Intra-abdominal adhesion, *Silybum marianum*, Rat