

اثر جذب افزایشی ساپونین تام چوبک بر جذب انسولین از راه بینی و تأثیر آن بر قند خون در رت

سید ابوالقاسم سجادی* : استادیار گروه فارماسوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
حسین حسین زاده: دانشیار گروه فارماکودینامی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سیداحمد مهاجری: دکترای داروسازی

چکیده

هدف: بررسی اثر ساپونین تام چوبک (*Acanthophyllum squarrosum*) بر جذب انسولین از راه بینی در مقایسه آن با ساپونین کیلایا (*Quillaja saponaria*) و سدیم کولات به عنوان جذب افزایشی که قبلاً اثر آنها به اثبات است. **روشها:** در فرمولاسیون محلولهای مورد استفاده در این آزمایش، انسولین به میزان ۲ واحد بین‌المللی برای هر موش تجویز گردید و کربوکسی متیل سلولز (CMC) با غلظت ۱٪ و ماده جذب‌افزا نیز با همین غلظت به فرمولاسیون اضافه شد. کاهش غلظت گلوکز خون ناشی از تجویز هر فرمولاسیون در ۵ رت در حالت ناشتا مطالعه و بررسی شد. **یافته‌ها:** اثر جذب افزایشی ساپونین تام چوبک از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری با دوجذب افزایشی شناخته شده ساپونین کیلایا و سدیم کولات نداشت. درصد قند خون نسبت به قند خون پایه پس از ۱۳۰ دقیقه از تجویز محلولهای حاوی انسولین و جذب افزایشی مختلف بدین شرح بود: برای محلول حاوی ساپونین چوبک (۱۱/۰۶٪ ± ۳۶/۷۸٪)، برای محلول حاوی ساپونین کیلایا (۲/۳۹٪ ± ۲۷/۴۶٪) و برای محلول حاوی سدیم کولات (۱۴/۹۳٪ ± ۳۹/۹۴٪). **نتیجه‌گیری:** می‌توان گفت که ساپونین تام چوبک دارای خاصیت جذب‌افزایی قابل‌ملاحظه‌ای است و اثر آن با ساپونین کیلایا قابل مقایسه می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: ساپونین کیلایا، چوبک، سدیم کولات، جذب افزایشی، انسولین، تجویز از راه بینی

مقدمه

می‌باشد و سکسکه را تسکین می‌دهد. مدر و قاعده‌آور است و برای خرد کردن سنگ مثانه مفید می‌باشد. پماد آن با سرکه برای تسکین درد سیاتیک و ورم طحال نافع است (۱). در قدیم از ریشه آن به‌علت داشتن ماده ساپونین به‌عنوان یک ماده شوینده برای شستن و تمیز کردن لباس استفاده می‌کرده‌اند (۱). با توجه به نقش حیاتی انسولین و لزوم استفاده روزانه از آن در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱

گیاه چوبک (*Acanthophyllum squarrosum*) از خانواده میخک (*Caryophyllaceae*) می‌باشد (۱). قسمت‌های پایینی گیاه کاملاً "چوبی، گلها سفید، طول گیاه ۲۰-۲۵ سانتی‌متر، طول برگ ۱-۲ سانتی‌متر، گلبرگها ۵ عدد، نوک پهن و سفید و در انتها قرمز است (۲). ریشه گیاه از نظر طبیعت گرم و خشک است و عطسه‌آور

*نشانی: مشهد، دانشکده داروسازی، صندوق پستی ۹۱۷۷۵/۱۳۶۵؛ تلفن: ۸۴۳۸۷۲۲-۰۵۱۱
نمبر: ۸۴۳۷۰۷۵-۰۵۱۱؛ پست الکترونیک: s-sajjadi@mums.ac.ir

ساپونین تام کیلایا: Sigma، سدیم کولات: Merck، کربوکسی متیل سلولز (CMC): شرکت البرز، دستگاه گلوکومتر و نوارهای آزمون قند خون: دستگاه گلوکومتر Sensorex® و نوارهای آزمون قند خون از شرکت Apex Biotechnology Corp، انسولین رگولار: Novo، هپارین IU/ml ۵۰۰۰ ساخت B.Braun Medicals S.A.

۳- آماده سازی حیوان شب قبل از آزمایش

شب قبل از آزمایش رت‌های نری که در محدوده وزنی ۲۴۰-۳۰۰ گرم بودند جدا شده و غذای آنها برداشته می‌شد و به مدت ۱۲-۱۴ ساعت تا هنگام خونگیری و آزمایش قند به صورت ناشتا می‌ماندند. حیوانات در طی شب فقط به آب معمولی لوله‌کشی دسترسی داشتند.

۴- تهیه محلولها

محلولها هر روز تازه به تازه و صبح تهیه می‌شد. کلاً چهار محلول مورد آزمایش قرار می‌گرفت که نحوه تهیه هر کدام به شرح زیر است:

الف- محلول شاهد

ابتدا ۴۰ میلی‌گرم CMC در ۲ میلی‌لیتر نرمال سالین بافر شده با فسفات (PBS) و به کمک حرارت ملایم حل می‌شد. پس از سرد شدن به محلول حاصل ۲ میلی‌لیتر انسولین کریستال اضافه می‌گردید.

ب- محلول حاوی ساپونین تام چوبک

ابتدا ۴۰ میلی‌گرم CMC به کمک حرارت در ۲ میلی‌لیتر PBS حل می‌شد. سپس ۴۰ میلی‌گرم ساپونین تام چوبک و در نهایت ۲ میلی‌لیتر انسولین کریستال اضافه می‌گردید.

ج- محلول حاوی ساپونین تام کیلایا

ابتدا ۴۰ میلی‌گرم CMC در ۲ میلی‌لیتر PBS به کمک حرارت حل می‌شد، سپس ۴۰ میلی‌گرم ساپونین تام کیلایا و در نهایت ۲ میلی‌لیتر انسولین رگولار به این مخلوط اضافه می‌گردید.

د- محلول حاوی سدیم کولات

به شکل تزریقی و مشکلات ناشی از تزریق‌های مکرر در این افراد، بررسی سایر راه‌های تجویز این دارو از جمله راه بینی مورد توجه قرار گرفته است. بدین منظور و برای بینی مورد توجه قرار گرفته است. بدین منظور و برای افزایش جذب انسولین از مخاط بینی، از جذب‌افزاهای مختلف استفاده شده است. به‌کار بردن نمکهای صفاوی (۳)، سورفاکتانت غیریونی پلی‌اکسی‌اتیلن-۹-لوریل اتر (Laureth-9) (۵)، سورفاکتانت‌های آنیونی مثل سدیم لوریل سولفات و پتاسیم لوریل سولفات (۶)، L- α -lysophosphatidyl choline (۷)، کیتوزان (۸)، دی‌متیل بتا - سیکلودکسترین (۹)، سدیم تاورودی هیدروفوسیدات (STDHF)^۱ (۱۰)، در فرمولاسیون انسولین از راه بینی، باعث افزایش جذب کاملاً^۱ مشخص انسولین و اثر هیپوگلیسمیک شده است. در این پژوهش اثر ساپونین تام چوبک در افزایش جذب انسولین رگولار تجویز شده از راه بینی در رت مورد بررسی قرار گرفته و با اثر جذب‌افزایی ساپونین تام کیلایا و سدیم کولات مقایسه شده است.

روشها

۱- حیوانات

رت‌های نر نژاد Wistar در محدوده وزنی ۲۴۰ تا ۳۰۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. این رت‌ها در بخش نگهداری حیوانات در آزمایشگاه فارماکولوژی دانشکده داروسازی مشهد پرورش یافته بودند.

۲- مواد و وسایل

ساپونین تام چوبک: گیاه چوبک از اطراف شهرستان طبرستان در اردیبهشت ماه سال ۱۳۷۷ جمع‌آوری شد و از ریشه آن به روش سوکسله عصاره‌گیری به عمل آمد. ساپونین تام آن به روش کروماتوگرافی ستونی با استفاده از سفادکس ۲۰-LH و کروماتوگرافی تحت خلاء در دانشکده داروسازی مشهد تجزیه و خالص‌سازی شد.

¹ Sodium taurodihydrofusidate

کوچکی در ژوگولار ایجاد می‌شد و لوله پلی‌تنی هپارینه به درون ورید و به سمت انتهای دمی ورید و به طول تقریبی ۱ سانتی‌متر هدایت می‌گردید. به کمک نخ قرقره لوله در ورید ژوگولار محکم می‌شد. انتهای دیگر لوله پلی‌تنی به سوزن سرنگ ۲ ml حاوی ۲ میلی‌لیتر نرمال سالین متصل بود. در این مرحله عمل جراحی تمام شده بود. برای مرطوب نگه داشتن نسج جراحی شده، از دستمال کاغذی آغشته به نرمال سالین استفاده می‌شد.

۷- خونگیری و آزمون قند خون قبل از چکاندن دارو در بینی (قند خون پایه)

غلظت گلوکز سه نمونه خونی در فاصله زمانی ۵ دقیقه قبل از چکاندن دارو در بینی حیوان اندازه‌گیری می‌شد و میانگین حاصل به‌عنوان قند خون پایه حیوان گزارش می‌گردید. برای اندازه‌گیری قند خون یک قطره از خون حیوان کافی بود. برای دقت بیشتر اولین قطره را خارج کرده و قطره دوم که خون تازه‌تری بود، روی نوار گلوکومتر ریخته می‌شد. عدد نمایش داده شده روی صفحه دستگاه، غلظت گلوکز برحسب mg/dl می‌باشد. کاهش حجم خون ناشی از خونگیری به‌وسیله نرمال سالین و از طریق ورید ژوگولار جبران می‌گردید.

۸- چکاندن محلول دارویی در بینی

به‌وسیله میکروپیپت ۲۰ میکرولیتری، میزان ۲۰ میکرولیتر از محلول دارویی مورد نظر که حاوی یک واحد انسولین است در بینی راست موش چکانده و زمان چکاندن به‌عنوان زمان صفر ثبت می‌شد. پنج دقیقه بعد برای بار دوم ۲۰ میکرولیتر دیگر از محلول دارویی به‌وسیله میکروپیپت درون بینی راست چکانده می‌شد. لذا برای هر موش جمعاً ۲ واحد انسولین کریستال تجویز می‌شد.

۹- خونگیری و آزمون قند خون بعد از چکاندن دارو در بینی حیوان

زمان چکاندن اولین ۲۰ میکرولیتر محلول دارویی در بینی راست حیوان را به‌عنوان زمان صفر در نظر گرفته و در دقایق ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۵، ۷۰، ۱۰۰ و ۱۳۰ خونگیری و

ابتدا ۴۰ میلی‌گرم CMC به کمک حرارت در ۲ میلی‌لیتر PBS حل شده، آنگاه ۴۰ میلی‌گرم سدیم کولات و در نهایت ۲ میلی‌لیتر انسولین کریستال به این مخلوط اضافه می‌گردید.

۵- بی‌هوش کردن رت

ماده بی‌هوشی اورتان با دوز ۱/۳ g/kg و به کمک سرنگ انسولین به‌صورت درون‌صفاقی به رت‌های نر ناشتا که در محدوده وزنی ۲۴۰ تا ۳۰۰ گرم بودند، تزریق شد. در عرض ۲ تا ۳ دقیقه موش کاملاً بی‌هوش شده و عضلاتش شل می‌گردید.

۶- عملیات جراحی

پس از بی‌هوشی کامل و شلی کامل عضلانی و بی‌دردی کامل، جراحی آغاز می‌شد. برای تأمین نور کافی و گرمای مناسب جهت نگه داشتن دمای بدن حیوان در محدوده ۳۷/۵ تا ۳۸/۵ درجه سلسیوس، از دو چراغ مطالعه استفاده می‌شد. به کمک یک دماسنج دیجیتالی و از راه رکتال دمای بدن حیوان ثبت می‌شد. پس از شکافتن پوست ناحیه جلوی گردن، به کمک یک لوله پلاستیکی عمل تراکتومی انجام می‌گردید. این عمل به منظور طبیعی‌تر شدن تنفس حیوان در حین آزمایش انجام شد. بعد از تراکتومی نوبت به کانوله کردن شریان کاروتید چپ می‌رسید. انتهای سری کاروتید به کمک نخ قرقره کاملاً مسدود می‌گردید و انتهای دمی آن نیز توسط گیرنده (کلامپ) مسدود می‌شد. پس از ایجاد برش کوچک در کاروتید، لوله پلی‌تنی (قطر داخلی ۰/۵۸ mm و قطر خارجی ۰/۹۶ mm) که قبلاً هپارینه شده بود، به طول تقریبی یک سانتی‌متر به درون کاروتید هدایت می‌شد. به کمک نخ قرقره لوله در کاروتید محکم می‌گردید. انتهای دیگر لوله پلی‌تنی به سوزن سرنگ ۲ ml متصل بود. هپارینه بودن لوله از لخته شدن خون جلوگیری می‌کرد. پس از باز کردن کلامپ خون کاروتید به درون لوله پلی‌تنی جریان می‌یافت.

در انتها کانول‌گذاری ورید ژوگولار راست انجام می‌شد. این ورید نسبت به شریان کاروتید سطحی‌تر و پیدا کردن آن آسانتر است. انتهای سری ژوگولار به کمک نخ قرقره کاملاً مسدود می‌شد. با استفاده از قیچی ریز برش

ساپونین به‌جز در زمان ۱۰ دقیقه، در بقیه زمانهای مورد آزمایش به‌طور معنی‌داری باعث کاهش قند خون شد.

نتایج مربوط به محلول حاوی ساپونین تام کیلایا
این محلول حاوی ۲ واحد انسولین رگولار به‌همراه کربوکسی متیل سلولز به‌عنوان قوام‌دهنده و مخاط چسب و ۱٪ ساپونین تام کیلایا به‌عنوان جذب‌افزا می‌باشد. اثر کاهندگی قند خون این محلول با محلول شاهد که حاوی ۲ واحد انسولین رگولار و CMC بوده و فاقد ماده جذب‌افزا است، مقایسه گردیده است. محلول حاوی ساپونین تام کیلایا به‌جز در زمانهای ۱۰ و ۲۰ دقیقه، در بقیه زمانهای مورد آزمایش به‌طور معنی‌داری باعث کاهش قند خون شد.

نتایج مربوط به محلول حاوی سدیم کولات
این محلول حاوی ۲ واحد انسولین رگولار به‌همراه کربوکسی متیل سلولز به‌عنوان قوام‌دهنده و مخاط چسب و ۱٪ سدیم کولات به‌عنوان جذب‌افزا می‌باشد. اثر کاهندگی قند خون این محلول با محلول شاهد که حاوی ۲ واحد انسولین رگولار و CMC بوده و فاقد ماده جذب‌افزا است، مقایسه گردیده است. محلول حاوی سدیم کولات به‌جز در زمان ۱۰ دقیقه، در بقیه زمانهای مورد آزمایش به‌طور معنی‌داری باعث کاهش قند خون شد.

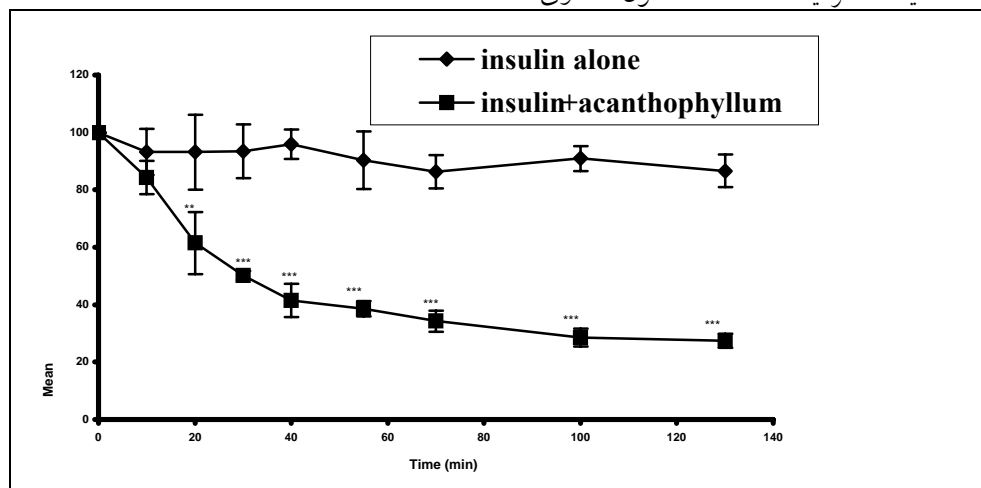
آزمون قند انجام می‌شد. خونگیری از کاروتید و جبران حجم به‌وسیله نرمال سالین و از راه ورید ژوگولار انجام می‌شد. برای هماهنگی بیشتر، اعداد به‌دست آمده در آزمایشهای مختلف و سهولت رسم نمودار قند خون در برابر زمان، غلظت گلوکز خون پایه حیوان را ۱۰۰ در نظر گرفته و اعداد بعدی را به صورت درصدی از قند خون پایه گزارش نمودیم.

۱۰- عملیات آماری

برای مقایسه یافته‌های حاصل از اثر محلولهای مورد آزمایش بر قند خون رت، از آنالیز واریانس یک سویه (One-way ANOVA) و تست Tukey-Kramer با نرم افزار Instat تحت ویندوز استفاده شد و $p < 0.05$ به‌عنوان تفاوت معنی‌دار در نظر گرفته شد.

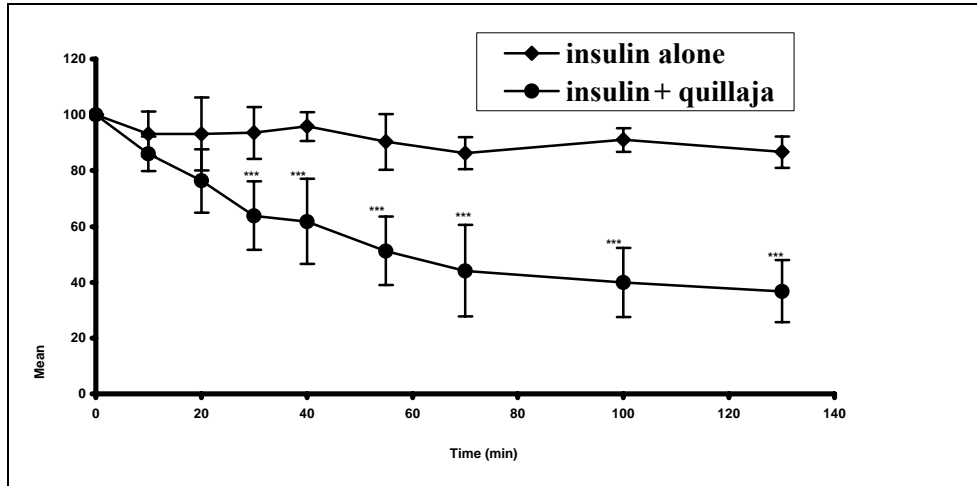
یافته‌ها

نتایج مربوط به محلول حاوی ساپونین تام چوبک
این محلول حاوی ۲ واحد انسولین رگولار به‌همراه کربوکسی متیل سلولز به‌عنوان قوام‌دهنده و مخاط چسب و ۱٪ ساپونین تام چوبک به‌عنوان جذب‌افزا می‌باشد. اثر کاهندگی قند خون این محلول با محلول شاهد که حاوی ۲ واحد انسولین رگولار و CMC بوده و فاقد ماده جذب‌افزاست، مقایسه گردیده است. محلول حاوی



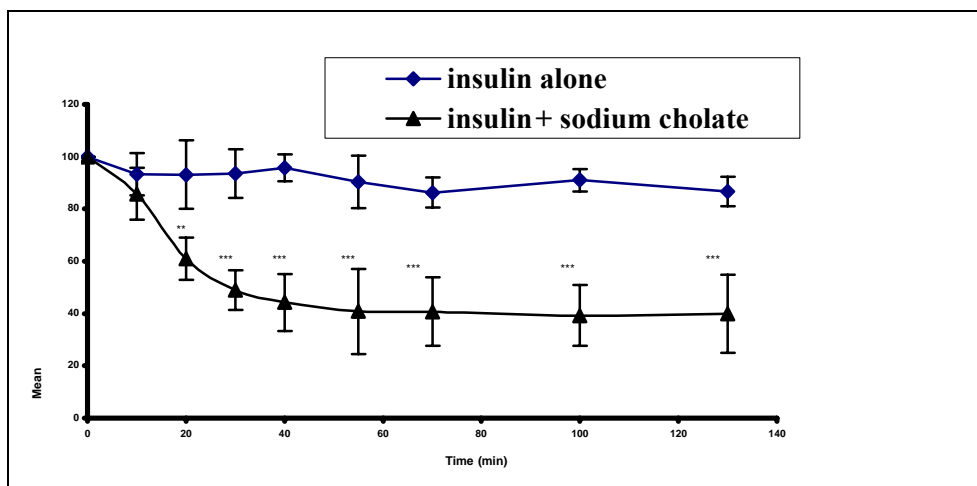
شکل ۱ - میانگین غلظت گلوکز خون نسبت به زمان پس از تجویز داخل بینی محلول حاوی ۲ واحد انسولین رگولار (♦) و محلول حاوی ۲ واحد انسولین رگولار به‌همراه ۱٪ ساپونین تام چوبک (■) در رت (n=5). نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده‌اند.

آزمون آماری Tukey-Kramer; $p < 0.01$ **, $p < 0.001$ ***



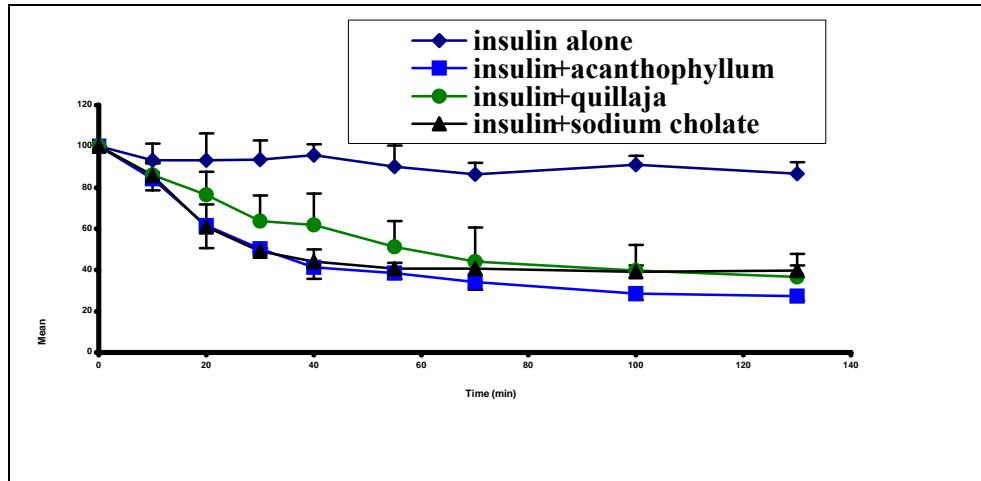
شکل ۲ - میانگین غلظت گلوکز خون نسبت به زمان پس از تجویز داخل بینی محلول حاوی ۲ واحد انسولین رگولار (♦) و محلول حاوی ۲ واحد انسولین رگولار به همراه ۱٪ ساپونین تام کیلایا (●) در رت (n=۵). نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده‌اند.

آزمون آماری Tukey-Kramer: ***: p < ۰/۰۰۱



شکل ۳ - میانگین غلظت گلوکز خون نسبت به زمان پس از تجویز داخل بینی محلول حاوی ۲ واحد انسولین رگولار (♦) و محلول حاوی ۲ واحد انسولین رگولار به همراه ۱٪ سدیم کولات (▲) در رت (n=۵). نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده‌اند.

آزمون آماری Tukey-Kramer: **p < ۰/۰۱ ***: p < ۰/۰۰۱



شکل ۴ - میانگین غلظت گلوکز خون نسبت به زمان پس از تجویز داخل بینی ۲ واحد انسولین رگولار به‌تنهایی (♦) و همراه با ۱٪ ساپونین تام چوبک (■)، ۱٪ ساپونین تام کیلایا (●) و ۱٪ سدیم کولات (▲) در رت (n=۵). داده‌ها به‌صورت درصدی از گلوکز پایه گزارش شده‌اند. نتایج به‌صورت انحراف معیار \pm میانگین گزارش شده‌اند.

نشان دادند و کاهش غلظت گلوکز خون حیوان در نتیجه این خاصیت جذب‌افزایی کاملاً مشهود بود (۱۱). در تحقیقی دیگر Chandler و همکارانش اثر جذب‌افزاهای مختلف را بر آزادسازی انسولین از راه بینی بررسی نمودند. در این مطالعه، اثر جذب‌افزایی STDHF که یک آنالوگ املاح صفاوی است و LPC^۱ با دو جذب‌افزای دیگر یعنی Laureth-9^۲ و DEAE-Dextran^۳ مقایسه شد. ترتیب قدرت جذب‌افزایی آنها به‌صورت زیر می‌باشد (۱۲).

Laureth 9 > LPC = STDHF > DEAE-Dextran \geq No enhancer

LPC و STDHF جذب‌افزایی تقریباً برابر نشان دادند. باید توجه داشت که در این تحقیق انسولین با دوز IU/kg ۸ و مواد جذب‌افزا با غلظتهای ۱٪ w/v ماده Laureth-9، ۶۲۵٪ w/v LPC، ۱٪ w/v STDHF و ۵٪ DEAE-Dextran استفاده شد.

چهل دقیقه پس از شروع آزمایش محلول حاوی Laureth-9 ۷/۹ \pm ۸۷/۴٪، محلول حاوی LPC ۹/۲ \pm ۷۱/۶٪، محلول حاوی STDHF ۴/۶ \pm ۶۳/۹٪ و

^۱ L- α Lysophosphatidyl

^۲ Lauryl-ether-9 polyoxyethylene

^۳ Diethylaminoethyl-dextran

بحث

محلولهای حاوی انسولین کریستال به‌همراه جذب‌افزاهای سدیم کولات، ساپونین تام چوبک و کیلایا باعث کاهش قابل‌ملاحظه‌ای در قند خون رت شدند. این فعالیت دلیل بر اثر بارز و مشخص این مواد در جذب‌افزایی انسولین از راه بینی می‌باشد. این سه جذب‌افزا به لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری در جذب‌افزایی انسولین از بینی با یکدیگر نداشتند. ساپونین تام چوبک که در این پژوهش مد نظر بود، اثری قابل‌توجه و معادل با سدیم کولات و ساپونین تام کیلایا در جذب‌افزایی انسولین از بینی داشت و از این لحاظ قابل‌مقایسه با آنها می‌باشد.

ساپونین کیلایا و نمکهای صفاوی دارای اثر جذب‌افزایی شناخته‌شده‌ای هستند و قبلاً مطالعات زیادی روی آنها انجام شده است. Pillion و همکارانش اثر مشتقات مختلف ساپونین کیلایا و غلظتهای متفاوت آن را بر جذب انسولین از راه بینی بررسی کرده‌اند (۱۱). در این مطالعه ۲ واحد انسولین به‌همراه غلظتهای مختلف ساپونین کیلایا و مشتقات آن در بینی راست رت بی‌هوش و ناشتا ریخته شد. غلظت گلوکز خون حیوان در زمانهای مختلف به‌صورت درصدی از گلوکز خون پایه در زمان صفر گزارش و ثبت گردید. تمامی این مشتقات اثر جذب‌افزایی

کاهش در مقایسه با محلول شاهد معنی دار است. قند خون تا دقیقه ۱۳۰ همچنان سیر نزولی داشت و در دقیقه ۱۳۰ به $11/06 \pm 0/36$ قند خون پایه رسید که نشان دهنده اثر مشخص ساپونین کیلایا در جذب انسولین از راه بینی می باشد.

محلول حاوی سدیم کولات در دقیقه ۱۰ کاهش

معنی داری در سطح قند خون پایه رت در مقایسه با محلول شاهد ایجاد نکرد. در دقیقه ۲۰ غلظت قند خون رت به $8/1 \pm 0/261$ قند خون پایه رسید که این کاهش در مقایسه با محلول شاهد معنی دار است. در دقیقه ۱۳۰ میزان قند خون رت به $14/9 \pm 0/39$ قند خون پایه رسید که نشان دهنده اثر مشخص و آشکار سدیم کولات در جذب انسولین از بینی می باشد. مقایسه آماری محلولهای حاوی مواد جذب افزا با یکدیگر نشان می دهد که علی رغم تفاوت مشخص مابین اثر جذب افزایی ساپونین چوبک با دو ماده دیگر به ویژه در دقیقه ۱۳۰، این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود.

آنچه حائز اهمیت است اثر جذب افزایی قابل توجه و مشخصی است که ساپونین تام چوبک دارد. در این تحقیق نشان داده شد که اثر جذب افزایی ساپونین تام چوبک که از ریشه این گیاه بومی ایران به دست می آید قابلیت رقابت با برخی از جذب افزایش شناخته شده مثل ساپونین کیلایا و سدیم کولات را دارد.

مکانیسم اثر جذب افزایی ساپونین ها تا کنون به درستی مشخص نشده است. در عین حال برخی از پژوهشگران آن را به اثر پایین آوردن کشش سطحی این مواد نسبت داده و نظر داده اند که افزایش جذب به دلیل تشکیل میسل های مختلط مابین ملکولهای ساپونین و انسولین و نهایتاً تسهیل عبور انسولین از غشا می باشد (۱۱). هر چند که این می تواند یکی از مکانیسم های محتمل باشد، اثر ساپونین ها بر پیوندگاه های محکم (tight junctions) و افزایش جذب پراسلولار را هم نباید از نظر دور داشت.

از نتایج این تحقیق می توان چنین استنباط کرد که ساپونین های استخراج شده از ریشه گیاه چوبک (آکانتوفیلوم اسکواروزوم) را می توان در فرمولاسیون فرم

محلول DEAE-Dextran $12/5 \pm 0/39$ غلظت گلوکز پایه را کاهش دادند (۱۲).

در سال ۱۹۸۳، Moses و همکارانش اثر سدیم داکسی کولات (SDC^۱) که یک نمک صفاوی است را بر جذب داخل بینی انسولین بررسی نمودند. وقتی انسولین به تنهایی در محلول سالین با $pH=7/4$ و دوز $0/5 IU/kg$ به صورت داخل بینی تجویز گردید، هیچ کاهشی در غلظت گلوکز خون و هیچ افزایشی در غلظت انسولین مشاهده نشد. پس از افزودن $0/1 SDC$ به محلول انسولین، سطح گلوکز خون در عرض ۱۰-۲۰ دقیقه افت پیدا کرد که این خود نشان دهنده اثربخشی SDC به عنوان یک نمک صفاوی در افزایش جذب انسولین از راه بینی است (۳).

بر پایه اطلاعات موجود، اثر جذب افزایی ساپونین چوبک که از ریشه این گیاه به دست می آید، تا کنون بررسی یا گزارش نشده و اطلاعات زیادی در مورد خواص آن در اختیار نیست. در این تحقیق، هر سه محلول حاوی جذب افزا اثر بارزی در کاهش غلظت گلوکز خون در رت داشتند و تفاوت در کاهش غلظت قند خون ناشی از اثر این محلولها نسبت به محلول شاهد، در اکثر دقایق آزمایش معنی دار بود.

محلول حاوی ساپونین تام چوبک در دقیقه ۱۰، غلظت گلوکز خون در رت را به $5/7 \pm 0/84$ قند خون پایه کاهش داد که البته از لحاظ آماری با محلول شاهد در همین زمان تفاوت معنی داری نداشت. در دقیقه ۲۰ غلظت گلوکز خون رت به $10/7 \pm 0/61$ قند خون پایه رسید که تفاوت آشکار و معنی داری با محلول شاهد داشت. در سایر دقایق آزمایش نیز کاهش قند خون بارز و مشخص بود. غلظت گلوکز خون تا دقیقه ۱۳۰ سیر نزولی را طی می کرد. در دقیقه ۱۳۰ قند خون حیوان به $2/3 \pm 0/27$ قند خون پایه رسید که نشان دهنده اثر قابل توجه و مشخص ساپونین تام چوبک در جذب افزایی انسولین از بینی می باشد. محلول حاوی ساپونین کیلایا در دقایق ۱۰ و ۲۰ کاهش معنی داری در غلظت قند خون پایه رت در مقایسه با محلول شاهد ایجاد نکرد ولی غلظت قند خون رت در دقیقه ۳۰ به $12/2 \pm 0/63$ قند خون پایه رسید که این

¹ Sodium deoxycholate

انسولین از راه بینی به‌عنوان تسهیل‌کننده جذب انسولین این پژوهش بخشی از طرح تحقیقاتی ملی ثبت شده با شماره ۳۱۳۰۱۲۱۵ بود. بدین‌وسیله از شورای پژوهش‌های علمی کشور که هزینه طرح را تأمین نمودند تشکر می‌شود.

سپاسگزاری

مآخذ

۱. میرحیدر، حسین. معارف گیاهی، جلد پنجم. تهران: دفتر نشر فرهنگ اسلامی؛ ۱۳۷۷. ص ۱۴۰-۱۴۲.
۲. قهرمان، احمد. کروموفیت‌های ایران (سیستماتیک گیاه). تهران: مرکز نشر دانشگاهی؛ ۱۳۶۹.
3. Chien YW, Su KSE, Chang S. *Nasal Systemic Drug Delivery*. New York: Marcel Dekker; 1989. p 1-99.
4. Aungst BJ, Rogers NJ. Site dependence of absorption promoting actions of laurth-9, sodium salicylate, disodium EDTA and aprotinin on rectal, nasal and buccal insulin delivery. *Pharmaceutical Research* 1988; 50: 305-8.
5. Hincheliff M, Illum L. Intranasal insulin delivery and therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1999; 35: 199-234.
6. Hirai S, Yashiki Y, Mima H. Effect of surfactants on the nasal absorption of insulin in rats. *International Journal of Pharmaceutics* 1981; 9: 165-72.
7. Illum L, Farraj NF, Critchley H, Johansen BR, Davis SS. Enhanced nasal absorption of insulin in rats using lysophosphatidylcholine. *International Journal of Pharmaceutics* 1989; 57: 49-54.
8. Aspden TJ, Illum L, Skaugrad Q. Chitosan as a nasal delivery system: evaluation of insulin absorption enhancement and effect on nasal membrane integrity using rat models. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 1996; 4: 23-31.
9. Merkus FWHM, Verhoef JC, Romeijn SG, Schipper NGM. Absorption enhancing effect of cyclodextrin on intranasally administered insulin in rats. *Pharmaceutical Research* 1991; 8: 588-92.
10. Merkus FWHM, Schipper NGM, Verhoef JC. The influence of absorption enhancers on intranasal insulin absorption in normal and diabetic subjects. *Journal of Controlled Release* 1996; 41: 69-75.
11. Pillion DJ, Amsden JA, Kensil CR, Chia JP. Structure-function relationship among Quillaja saponins serving as excipients for nasal and ocular delivery of insulin. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1996; 85: 518-24.
12. Chandler SG, Illum L, Thomas NW. Nasal absorption in rats. II. Effect of enhancers on insulin absorption and nasal histology. *International Journal of Pharmaceutics* 1991; 76: 61-70.