

اثر ضد تشنجی عصاره و اسانس دانه گیاه زیره سبز (*Cuminum cyminum* L.) در موش

حسین زاده^{۱*}، محمد رضانی^۲، معصومه فدیشه‌ای^۳، محمد بصیرت^۳

۱- دانشیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی و دانشکده داروسازی مشهد
۲- دانشیار فارماکونوزی، مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی و دانشکده داروسازی مشهد
۳- داروساز

* آدرس مکاتبه: دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بخش فارماکودینامی و سم شناسی
صندوق پستی: ۹۱۷۷۵-۱۳۶۵، تلفن: ۸۴۳۸۷۲۲ (۰۵۱۱)، نمابر: ۸۴۳۷۰۷۵ (۰۵۱۱)
پست الکترونیک: hosseinzadehh@yahoo.com

چکیده

در این مطالعه اثرات ضد تشنجی عصاره‌های آبی و الکلی و همچنین اسانس دانه زیره سبز در موش بررسی شد. در آزمون پنتیلن تترازول اسانس و عصاره دانه با تزریق داخل صفاقی باعث افزایش زمان شروع تشنج تونیک شد ولی در برابر مرگ و میر ایجاد محافظت چندانی نکرد. در این آزمون کارایی ضد تشنجی عصاره‌های آبی (۲/۸ g/kg) و اتانولی (۵ g/kg) مشابه فنوباربیتال در دوز ۲۰ mg/kg بود. در آزمون الکتروشوک عصاره‌های آبی (۴ g/kg) و اتانولی (۵ g/kg) و همچنین اسانس (۰/۳۵ g/kg) موجب کاهش مدت زمان تشنج تونیک به ترتیب ۳۷/۶ درصد، ۶۸/۲ درصد و ۵۹/۱ درصد شد. این نتایج نشان می‌دهد که عصاره و اسانس دانه گیاه زیره سبز ممکن است در صرع کوچک و بزرگ کارایی داشته باشد.

کل واژگان: زیره سبز، تشنج، گیاهان دارویی



مقدمه

فعالیت‌های فارماکولوژیکی متعددی جهت زیره سبز مانند اثر پایین آوردگی قند خون [۹]، آنتی‌اکسیدانته [۷]، ضد سرطان [۳]، ضد باکتری [۱]، ضد قارچ [۴]، مقوی معده [۱۴]، مهار تجمع پلاکت [۱۰]، افزایش ترشح شیر [۲] و فعالیت استروژنی [۶] ذکر شده است. مطالعات شیمیایی بر روی زیره سبز مبین وجود اجزایی همانند کومینول (Cuminol)، کارون (Carvone)، اپی‌ژنین (Apigenin) و لوتئولین (Luteolin) می‌باشد [۵] و [۱۴]. در طب سنتی از دانه این گیاه جهت درمان تشنج استفاده می‌شود [۱۴].

هدف از این مطالعه مستند کردن اثر ضد تشنجی دانه گیاه زیره سبز با استفاده از مدل‌های تشنجی الکتروشوک و پنتیلین تترازول می‌باشد.

روش کار

حیوان

موش‌های نر و ماده با محدوده وزنی ۲۵-۳۰ گرم که در اتاق حیوانات دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد پرورش یافته بودند، استفاده شدند. این حیوانات در سیکل روشنایی/تاریکی ۱۲/۱۲ ساعت در دمای 21 ± 2 درجه سانتی‌گراد با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری گردیدند.

تهیه گیاه

دانه‌های گیاه از نزدیک شهر سبزوار (شمال خراسان) جمع‌آوری و پس از خشک کردن در سایه آسیاب گردید. دانه گیاه پس از کشت و رشد گیاه توسط دانشگاه فردوسی شناسایی و نمونه گیاه در هرباریوم دانشکده داروسازی مشهد نگهداری شد (شماره ۵-۳۰۳-۲۹۳).

تهیه عصاره و اسانس

در روش جوشانده، پودر دانه (۱۰۰ گرم) به یک لیتر آب داغ افزوده و به مدت ۱۵ دقیقه جوشانده شد و سپس توسط پارچه‌ای صاف گردید. عصاره حاصله تحت فشار تغلیظ و به حجم مناسب رسانده شد (بازده ۱۸٪ w/w). در متد خیسانده، پودر گیاه در ۵۰۰ میلی‌لیتر اتانول (۷۰٪ v/v) برای سه روز خیسانده شد و سپس مخلوط حاصل صاف و تحت فشار پایین در دمای 50°C تغلیظ شد (بازده w/w ۱۲٪). اسانس با افزودن ۵۰۰ میلی‌لیتر آب و ۱۰۰ گرم پودر، با دستگاه اسانس گیری تهیه شد (بازده ۲٪ w/w).

فعالیت ضد تشنجی

الف - آزمون تشنجی پنتیلین تترازول

عصاره‌های آبی و الکلی و همچنین فنوباریتال ۳۰، ۴۰ و ۴۵ دقیقه قبل از تجویز پنتیلین تترازول (۹۰ mg/kg, ip) به ترتیب به صورت داخل صفاقی تزریق شد. زمان شروع تشنجات کلونیک و درصد مرگ و میر گزارش گردید.

ب - آزمون الکترو شوک

تحریکی با جریان متناوب ۵۰ هرتز و ۱۵۰ میلی‌آمپر به مدت ۰/۲ ثانیه از طریق الکترودهایی که به گوش حیوان وصل شده بود، ایجاد شد. قبل از اتصال الکترودها گوش‌های حیوان با محلول نمکی ۰/۹ درصد خیس گردید. مدت زمان کشش اندام‌های عقبی بدن حیوان و درصد حفاظت از مرگ و میر گزارش شد. ترتیب زمانی تجویز عصاره‌ها مانند آزمون پنتیلین تترازول بود.

حداکثر دوز قابل تحمل

دوزهای متفاوت عصاره به گروه‌های چهارتایی حیوانات به صورت داخل صفاقی تزریق شد. بعد از



۲۴ ساعت بیشترین دوزی که باعث مرگ و میر نشده بود به عنوان حداکثر دوز قابل تحمل در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار و آنالیز واریانس و سپس آزمون Tukey-Kramer گزارش گردید. نتایجی که دارای $P < 0/05$ بود، به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

حداکثر دوزهای غیر کشنده عصاره‌های آبی و الکلی و همچنین اسانس به ترتیب ۴، ۵ و ۵/۰

بود. تزریق داخل صفاقی عصاره‌ها به صورت وابسته به دوز باعث افزایش زمان شروع تشنج حاصل از پنتیلین تترازول شد. اما محافظت کامل در برابر مرگ و میر ایجاد نگردید. اسانس نیز همچنین فعالیت ضد تشنجی در این آزمون نشان داد ولی در برابر مرگ و میر محافظتی ایجاد نکرد. فعالیت ضد تشنجی عصاره‌ها در مقادیر بالا شبیه فنوباریتال در دوز ۲۰ mg/kg در آزمون پنتیلین تترازول بود (جدول شماره ۱).

در تشنج حاصل از الکتروشوک عصاره آبی دانه زیره سبز در دوز ۴ g/kg و عصاره الکلی در دوزهای ۳/۵ و ۵ g/kg باعث کاهش مدت زمان تشنج

جدول شماره ۱- اثر عصاره‌های آبی و الکلی و همچنین اسانس دانه گیاه زیره سبز بر روی شروع تشنج و محافظت در برابر مرگ و میر تشنج ناشی از

پنتیلین تترازول در موش			
درمان	دوز	شروع تشنج (ثانیه)	محافظت در برابر مرگ و میر
کنترل	۲۰/۰۰ ml/kg	۴۲/۷۵ \pm ۱/۸	۰
فنوباریتال	۱۰/۰۰ mg/kg	۸۸/۷۵ \pm ۱/۲***	۲۵/۰
	۲۰/۰۰ mg/kg	۱۶۲/۰۰ \pm ۳/۳***	۶۲/۵
عصاره آبی	۰/۴۰ g/kg	۸۸/۵۰ \pm ۲/۲*	۰
	۱/۶۰ g/kg	۱۱۷/۲۵ \pm ۱/۷***	۰
	۲/۸۰ g/kg	۱۷۰/۵۰ \pm ۲/۸***	۲۵/۰
	۴/۰۰ g/kg	۱۸۴/۰۰ \pm ۱/۴***	۰
عصاره الکلی	۰/۵۰ g/kg	۶۹/۳۸ \pm ۲/۷**	۰
	۲/۰۰ g/kg	۸۰/۷۵ \pm ۲/۵***	۱۵/۰
	۳/۵۰ g/kg	۱۳۴/۰۰ \pm ۲/۹***	۰
	۵/۰۰ g/kg	۱۴۹/۷۵ \pm ۱/۵***	۰
اسانس	۰/۰۵ g/kg	۶۱/۷۵ \pm ۱/۳**	۰
	۰/۲۰ g/kg	۱۵۴/۷۵ \pm ۴/۱***	۰
	۰/۳۵ g/kg	۱۲۰/۰۰ \pm ۴/۵***	۰
	۰/۵۰ g/kg	۱۳۸/۲۵ \pm ۲/۷***	۰

عصاره‌های آبی و الکلی و همچنین فنوباریتال ۳۰، ۴۰ و ۴۵ دقیقه قبل از تمویز پنتیلین تترازول (۹۰ mg/kg, ip) به ترتیب تزریق شد. داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار برای ۸ میوه گزارش شده است. $0/05 < P^* < 0/01$ ، $0/01 < P^{**} < 0/001$ ، $0/001 < P^{***}$ آزمون Tukey-Kramer



نتایج این مطالعه نشان داد سمیت اسانس دانه بیشتر از عصاره‌های الکلی و آبی می‌باشد و همچنین قدرت اثر اسانس خیلی بیشتر از عصاره‌های آبی و الکلی در طولانی کردن زمان تشنج ایجاد شده در مدل پنتیلین تترازول می‌باشد.

موادی که به صورت بالینی در صرع کوچک موثر هستند اکثراً بر آزمون پنتیلین تترازول موثر هستند [۱۱]. از این جهت احتمالاً این گیاه نیز بر روی تشنج کوچک موثر می‌باشد.

تونیک به ترتیب ۳۳، ۴۳/۷ و ۲۱/۶ درصد شد. اسانس در تمامی دوزها (۰/۰۵-۰/۵ g/kg) فعالیت ضد تشنجی نشان داد (جدول شماره ۲).

بحث

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که عصاره‌های آبی و الکلی و همچنین اسانس دانه زیره سبز فعالیت ضد تشنجی بر علیه مدل‌های تشنجی الکتروشوک و پنتیلین تترازول دارد.

جدول شماره ۲- اثر عصاره‌های آبی و الکلی و همچنین اسانس دانه گیاه زیره سبز بر روی مدت تشنج و محافظت در برابر مرگ و میر

ناشی از الکتروشوک در موش			
محافظة در برابر مرگ و میر	مدت تشنج (ثانیه)	دوز	درمان
۰	۲۲/۰۰ ± ۰/۶۸	۲۰/۰۰ ml/kg	کنترل
۲۵/۰	۱۴/۶۳ ± ۰/۳۵***	۱۰/۰۰ mg/kg	فنوباریتال
۵۰/۰	۱۲/۶۳ ± ۰/۴۶***	۲۰/۰۰ mg/kg	
۵۰/۰	۹/۷۵ ± ۰/۵۳***	۳۰/۰۰ mg/kg	
۸۷/۵	۴/۵۰ ± ۰/۶۰***	۴۰/۰۰ mg/kg	
۰	۲۳/۵۰ ± ۰/۷۰	۰/۴۰ g/kg	عصاره آبی
۰	۱۹/۸۸ ± ۰/۶۰	۱/۶۰ g/kg	
۰	۱۶/۵۰ ± ۰/۵۷	۲/۸۰ g/kg	
۰	۱۴/۷۵ ± ۰/۵۳***	۴/۰۰ g/kg	
۰	۲۱/۶۳ ± ۰/۹۰	۰/۵۰ g/kg	عصاره الکلی
۰	۱۶/۶۳ ± ۰/۵۰	۲/۰۰ g/kg	
۰	۱۲/۳۸ ± ۰/۷۰**	۳/۵۰ g/kg	
۲۵/۰	۱۷/۲۵ ± ۰/۶۰***	۵/۰۰ g/kg	
۰	۱۹/۱۳ ± ۰/۷۲**	۰/۰۵ g/kg	اسانس
۰	۱۳/۱۳ ± ۰/۵۸***	۰/۲۰ g/kg	
۰	۹/۳۸ ± ۰/۵۰***	۰/۳۵ g/kg	
۰	۱۲/۳۸ ± ۰/۵۰***	۰/۵۰ g/kg	

عصاره‌های آبی و الکلی و همچنین فنوباریتال ۳۰، ۴۰ و ۱۴۵ دقیقه قبل از اعمال تشنج الکتروشوک به ترتیب تزریق شده است. داده‌ها به صورت میانگین ± فطای معیار برای ۸ میوهان گزارش شده است.

***P < ۰/۰۰۱ و **P < ۰/۰۱، آزمون Tukey-Kramer



بنزودیازپینی متصل می‌شود دارای فعالیت ضدتشنجی ضعیفی می‌باشد (داخل صفاقی 0/1 mg/kg) [۱۳]. اپی‌ژنین فلاون جدا شده از گیاه *Matricaria chamomilla* به طور رقابتی اتصال فلونیترازپام به گیرنده‌هایش را مهار کرد. اپی‌ژنین در موش فعالیت ضد اضطرابی مشخصی نشان داد بدون اینکه اثرات شلی عضلانی یا سداتیو نشان دهد و همچنین این ماده اثرات ضدتشنجی در حیوان نشان نداد [۱۲]. احتمالاً فلاون موجود در زیره سبز ممکن است در فعالیت ضدتشنجی عصاره‌های این گیاه نقش داشته باشد. تحقیقات بیشتر برای مشخص شدن مکانیسم دقیق ضدتشنجی این گیاه لازم می‌باشد.

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که عصاره آبی و الکلی و همچنین اسانس دانه گیاه زیره سبز فعالیت ضدتشنجی در آزمون‌های پنتیلین تترازول و الکتروشوک دارد که ممکن است این اثر در کنترل صرع کوچک و بزرگ بیماران صرعی موثر باشد.

عصاره‌ها و اسانس در برابر تشنجات ناشی از الکتروشوک اثر ضدتشنجی از خود نشان دادند. مهار کشش اندام‌های عقبی در تشنجهای الکتروشوک نمایانگر این می‌باشد که ترکیب موثره به صورت بالینی بر روی تشنجهای عمومی و پیچیده نسبی موثر می‌باشد [۱۱]. در نتیجه عصاره و اسانس گیاه احتمالاً بر روی این نوع تشنج به صورت بالینی موثر است. مکانیسم ضدتشنجی این گیاه مشخص نمی‌باشد. فلاون‌ها مانند اپی‌ژنین و لوتولین در این گیاه پیدا شده‌اند [۵، ۱۴]. کرایسین (Chrysin)، یک نوع فلاون، در گیاه *Passiflora coerulea* L. شناسایی شده است. این گیاه در طب سنتی اثرات سداتیو دارد. کرایسین لیگاند گیرنده‌های بنزودیازپین می‌باشد. تجویز آن به موش به صورت داخل بطنی باعث کاهش تشنج تونیک کلونیک در آزمون پنتیلین تترازول شد [۸]. ۶- برومو-۳'-نیتروفلاون (6-bromo-3'-nitroflavone)، مشتق سنتزی فلاون که به طور انتخابی به گیرنده‌های

منابع

1. Agnihotri S and Vaidya AD. A novel approach to study antibacterial properties of volatile components of selected Indian medicinal herbs. *Indian J. Exp. Biol.* 1996; 34: 712-15.
2. Agrawala IP, Achar MV, Boradkar RV and Roy N. Galactagogue action of *Cuminum cyminum* and *Nigella staiva*. *Indian J. Med. Res.* 1968; 56: 841-4.
3. Aruna K and Sivaramakrishnan VM. Plant products as protective agents against cancer. *Food Chem. Toxicol.* 1992; 30: 953-6.
4. Garg SC and Siddiqui N. Antifungal activity of some essential oil isolates. *Pharmazie.* 1992; 47: 467-8.
5. Khafagy SM, Sarg TM, Abdel-Salam NA and Gabr O. Isolation of two flavone glycosides from the fruits of *Cuminum cyminum* L. grown in Egypt. *Pharmazie.* 1978; 33: 296-7.
6. Malini T and Vanithakumari G. Estrogenic activity of *Cuminum cyminum* in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 1987; 25: 442-444.
7. Martinez-Tome M, Jimenez AM, Ruggieri S, Frega N, Strabbioli R and Murcia MA. Antioxidant properties of Mediterranean spices compared with common food additives. *J. Food. Prot.* 2001; 64: 1412-19.
8. Medina JH, Paladini AC, Wolfman C, Levi de Stein M, Calvo D and Diaz LE. Chrysin (5,7-di-OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. *Biochem. Pharmacol.* 1990; 40: 2227-31.
9. Roman-Romos R, Flores-Saenz JL and Alarcon-Aguilar FJ. Anti-hyperglycemic effect



- of some edible plants. *J. Ethnopharmacol.* 1995; 48: 25-32.
- 10.** Srivastava KC. Extracts from two frequently consumed spices-cumin (*Cuminum cyminum*) and turmeric (*Curcuma longa*)-inhibit platelet aggregation and alter eicosanoid biosynthesis in human blood platelets. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 1989; 37: 57-64.
- 11.** Vida JA. Anticonvulsants. In: foye wo, Lemke TL and Williams DA. *Principles of medicinal Chemistr.* ,Williams and Wilkins, London, 1995; pp: 182-98.
- 12.** Viola H, Wasowski C, Levi de Stein M, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, Medina JH, Paladini AC, Viola H, Wasowski C, Levi de Stein M and Wolfman C. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med.* 1995; 61: 213 .
- 13.** Wolfman C, Viola H, Marder M, Ardenghi P, Wasowski C, Schroeder N and Izquierdo I. Nitroflavone, a synthetic flavonoid with high affinity for the benzodiazepine receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998; 61: 239-46.
- 14.** Zargari A. *Medicinal Plants.* University Press, Tehran. 1990; pp: 519-21.

