

## بررسی اثرات ضد تهوعی عصاره‌های آبی و الکلی زنیان در جوجه مرغ

حسین حسین‌زاده<sup>۱\*</sup>، ماشاالله محرابی<sup>۲</sup>

- ۱- استاد فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی و دانشکده داروسازی مشهد  
 ۲- داروساز  
 \*آدرس مکاتبه: دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بخش فارماکودینامی و سم‌شناسی  
 صندوق پستی: ۹۱۷۷۵-۱۳۶۵، تلفن: ۸۶۲۳۲۵۲ (۰۵۱۱)، نمابر: ۸۶۲۳۲۵۱ (۰۵۱۱)  
 پست الکترونیک: hosseinzadehh@yahoo.com

### چکیده

اثرات ضدتهوعی زنیان در طب سنتی گزارش شده است. در این تحقیق جهت مستندکردن این اثر فعالیت ضدتهوعی عصاره‌های آبی و الکلی زنیان میوه گیاه بادیان رومی (*Trachyspermum ammi* L.) در جوجه مرغ مورد بررسی قرار گرفت.

جهت ایجاد تهوع از سولفات مس (۶۰ mg/kg) و سوسپانسیون اپیکا (۶۰۰ mg/kg) به صورت خوراکی استفاده شد. سمیت حاد (LD50) داخل صفاقی عصاره‌های آبی و الکلی زنیان به ترتیب ۲۷۵۳ mg/kg و ۷۴۷ mg/kg بود. دوزهای ۰/۸-۲ g/kg عصاره‌های آبی و ۰/۱-۰/۴ g/kg عصاره‌های الکلی با تجویز داخل صفاقی اثرات ضدتهوعی موثری در مدل حیوانی ایجاد تهوع از خود نشان دادند. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که عصاره آبی و الکلی زنیان دارای اثرات ضدتهوعی موثری در مدل ایجاد تهوع در جوجه می‌باشد.

گل‌واژگان: زنیان، بادیان رومی، ضدتهوع



## مقدمه

تهوع و استفراغ از علایم نامطبوع بعضی از بیماری‌ها و داروها می‌باشد. در مصرف برخی از ترکیبات به‌خصوص مواد شیمی درمانی یکی از عوامل بازدارنده استفاده آنها ایجاد استفراغ‌های مکرر توسط بعضی از این داروها است.

یافتن دارو و گیاه مناسب جهت کاهش یا حذف تهوع می‌تواند باعث تسکین بیمار گردد و امکان استفاده از داروهای ضدسرطان استفراغ‌آور را بالا برد.

داروهای ضدتهوع نسبتاً متنوعی از جمله آنتی دوپامینرژیک‌ها (مانند متوکلوپرامید)، آنتی‌هیستامین‌ها (مانند دیمین هیدرینات)، آنتی‌سروتونین‌ها (مانند گرانسیترون) جهت متوقف کردن تهوع و استفراغ معرفی شده‌اند. این داروها بسته به عوارض و کارایی ممکن است جهت مقابله با استفراغ‌های ناشی از مواد شیمیایی، بیماری‌های گوارشی یا دوران حاملگی استفاده شوند. علی‌رغم وجود این داروها متأسفانه داروی ضد استفراغ کارا و مناسبی که بتواند تهوع و استفراغ داروهای شیمی درمانی را متوقف کند ارایه نشده است. یافتن چنین دارویی به صورت سنتزی یا طبیعی می‌تواند علاوه بر معرفی یک ضد استفراغ، مکمل مناسبی با داروهای ضد سرطان استفراغ‌آور باشد.

گیاه «بادیان رومی» با نام علمی *Trachyspermum ammi* L. یا *Carum copticum* L. دارای میوه‌ای به نام زنیان می‌باشد [۱]. گزارش‌های علمی در مورد اثرات فارماکولوژیکی این گیاه محدود بوده و شامل مواردی چون مهار گیرنده‌های هیستامینی، مهار تجمع پلاکت‌ها و خواص ضدقارچی [۲،۳،۴] می‌باشد.

این گیاه دارای خواص متعدد در طب سنتی از جمله ضداسپاسم، تونیک، محرک و بادشکن می‌باشد [۱]. در کتاب قانون ابوعلی‌سینا تحت نام نانخواه عنوان شده این گیاه رطوبت معده را می‌چیند و دل به

هم آمدن و تهوع را تسکین می‌دهد و برای کبد و معده سرد نیز مفید است [۵]. در طب سنتی عربستان سعودی دانه خشک شده این گیاه در اختلالات گوارشی به عنوان بادشکن و هضم‌کننده استفاده می‌شود [۶].

با توجه به گزارش‌های طب سنتی مبنی بر اثرات زنیان بر روی معده و فعالیت ضدتهوع آن، جهت مستندکردن این اثر، فعالیت ضدتهوعی زنیان بر روی جوجه مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش کار

### حیوان

آزمایش‌ها بر روی جوجه مرغ (۳-۵) روزه با متوسط وزن ۳۵ گرم که از یک محل تهیه و در شرایط کنترل شده از نظر محیط زیست نگهداری می‌شدند انجام گردید. گروه‌های مورد آزمایش ۸ عدد و وزن جوجه‌ها بین ۳۲-۳۸ گرم که با گندم آسیاب شده (بلغور) تغذیه می‌شدند.

### مواد

آمپول متوکلوپرامید شرکت اسوه، آمپول *Kytril* (Granisetron) شرکت Beecham، پودر سولفات مس شرکت Merck و پودر اپیکا شرکت Evans.

### تهیه گیاه

دانه گیاه (زنیان) از عطاری در مشهد خریداری و توسط دکتر امامی استادیار بخش فارماکونوزی و بیوتکنولوژی دانشکده داروسازی مشهد شناسایی شد.

### عصاره‌گیری

عصاره‌گیری جوشانده آبی و خیسانده الکلی بر روی پودر حاصل از آسیاب دانه‌های زنیان صورت گرفت.



تعیین محدوده دوز سمی، حداکثر دوز غیرکشنده و LD50 عصاره‌های جوشانده آبی، خیسانده الکی گیاه زنیان در جوجه ارزیابی شد. LD50 عصاره‌ها با کمک نرم‌افزار طراحی شده تحت عنوان PCS تعیین گردید [۸].

### روش بررسی اثرات ضدتهوعی عصاره‌ها و نحوه ایجاد تهوع

این متد تغییریافته روش منبع ۹ می‌باشد. جهت ایجاد تهوع در جوجه از دو ماده سولفات مس با دوز ۶۰ mg/kg (حجم تزریق ۰/۵ سی‌سی، خوراکی) و اپیکا با دوز ۶۰۰ mg/kg (حجم تزریق ۱ سی‌سی، خوراکی) به صورت I.P. با دوزها و حجم تزریق متفاوت استفاده گردید.

در این تحقیق از آمپول‌های متوکلوپرامید دوزهای متفاوت تهیه کرده و با توجه به اثر ضدتهوعی آن دوز مناسب انتخاب و به عنوان کنترل ثبت در نظر گرفته شد. دوز مناسب برای متوکلوپرامید ۲ mg/kg به صورت تزریق داخل صفاقی بود. همچنین با توجه به نتایج بالاترین دوز قابل تحمل برای عصاره‌ها دوز مناسب برای عصاره آبی زنیان ۲۰۰۰ mg/kg و ۱۴۰۰، ۸۰۰ و جهت عصاره الکی زنیان ۱۰۰ mg/kg و ۷۰، ۴۰ بود. جهت ایجاد تهوع در جوجه با سولفات مس دوزهای ۸۰ mg/kg و ۶۰، ۴۰، ۲۰، ۱۰ در حجم های ۰/۵ و ۱ سی‌سی تهیه و به صورت خوراکی به جوجه‌ها داده شد. دوز مناسب و بدون عارضه که بیشترین تعداد تهوع را ایجاد می‌کرد دوز ۶۰ mg/kg در حجم تزریقی ۰/۵ سی‌سی بود که یک‌ساعت بعد از تزریق عصاره‌ها، متوکلوپرامید و نرمال‌سالین به صورت خوراکی به جوجه‌ها داده می‌شد و تعداد تهوع در مدت زمان ۵۰ دقیقه ثبت گردید.

همچنین از آمپول‌های گرانیسترون دوزهای ۰/۴ mg/kg (حجم تزریق ۰/۲ سی‌سی، I.P.) تهیه و به عنوان کنترل مثبت هنگامی که تهوع با اپیکا ایجاد می‌گردید استفاده شد. همچنین جهت ایجاد تهوع در جوجه با اپیکا دوزهای ۸۰۰ mg/kg و ۶۰۰، ۴۰۰، ۱۰۰

**عصاره جوشانده آبی:** پس از به جوش آمدن ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر، ۱۰۰ گرم از پودر زنیان به آب جوشان اضافه شد. سپس شعله را کمتر کرده و به مدت ۱۵ دقیقه مخلوط حاصله هم زده شد. پس از ۱۵ دقیقه محتویات توسط قیف بوخزر و با استفاده از کاغذ صافی‌های معمولی صاف شد. محلول صاف شده حاصل دوباره توسط قیف و کاغذ صافی واتمن شماره یک صاف شد. عصاره صاف شده حاصل به دستگاه حذف حلال منتقل و تا حدود ۸۰ درصد از آب عصاره را حذف گردید آنگاه بقیه آن در حمام آب گرم با دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد تحت عمل حذف حلال قرار گرفت (بازده ۱۷ درصد).

**عصاره فیسانده الکی:** به ۱۰۰۰ میلی‌لیتر الکل ۸۰ درجه، ۱۰۰ گرم از پودر زنیان اضافه شد و توسط شیکر تکان داده شد. بعد از ۲۴ ساعت محتویات توسط قیف بوخزر و با استفاده از کاغذ صافی‌های معمولی صاف شد. محلول صاف شده حاصل دوباره توسط قیف و کاغذ صافی واتمن شماره یک صاف شد. عصاره صاف شده حاصل به دستگاه حذف حلال منتقل و تا حدود ۸۰ درصد از حلال عصاره حذف گردید. آنگاه بقیه آن در حمام آب گرم با دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد تحت عمل حذف حلال قرار گرفت (بازده ۱۵/۵ درصد).

### بررسی فیتوشیمی عصاره آبی و الکی

غربالگری فیتوشیمیایی عصاره توسط مواد و واکنشگرهای پی آیند انجام پذیرفت. برای تعیین وجود آلکالوئیدها از معرف دراژندروف، برای فلاونوئیدها از منیزیم و اسید کلریدریک و برای اثبات وجود تانن از محلول ۱ درصد ژلاتین و ۱۰ درصد کلرید سدیم استفاده شد. همچنین وجود ساپونین از طریق توانایی تولید کف مورد آزمایش قرار گرفت [۷].

### روش‌های مطالعه سمیت حاد



عصاره، متوکلوپرامید و گرانیسترون نسبت به نرمال‌سالین تفاوت معنی‌داری دارند (شکل شماره ۱). از مقایسه دوزهای مختلف از عصاره نسبت به یکدیگر مشخص گردید که نسبت به یکدیگر تفاوتی نداشته‌اند ( $p > 0/05$ ).

### بررسی اثر ضدتهوعی عصاره الکی زنیان علیه تهوع ناشی از اپیکا

نتایج حاصل از آنالیز داده با آزمون Tukey-Kramer نشان داد که دوزها به‌کار رفته از عصاره‌ها و کنترل‌های مثبت نسبت به نرمال‌سالین تفاوت معنی‌داری دارند (شکل شماره ۲). از مقایسه دوزهای مختلف از عصاره نسبت به یکدیگر مشخص گردید که نسبت به یکدیگر تفاوت نداشته‌اند ( $p > 0/05$ ).

### بررسی اثر ضدتهوعی عصاره آبی زنیان بر علیه تهوع ناشی از سولفات مس

نتایج حاصل از آنالیز داده‌ها با آزمون Tukey-Kramer نیز نشان داد که دوزهای به‌کار رفته از عصاره و متوکلوپرامید نسبت به نرمال‌سالین تفاوت معنی‌داری دارند (شکل شماره ۳). از مقایسه دوزهای مختلف از عصاره نسبت به یکدیگر مشخص گردید که با افزایش دوز اثر ضد تهوعی بیشتر گردیده است. به‌طوری‌که بیشترین اثر ضدتهوعی در دوز ۲۰۰۰ mg/kg دیده شد.

### بررسی اثر ضدتهوعی عصاره الکی زنیان بر علیه تهوع ناشی از سولفات مس

نتایج حاصل از آنالیز داده‌ها با آزمون Tukey-Kramer نیز نشان داد که دوزهای به‌کار رفته از عصاره نسبت به یکدیگر تفاوتی نداشته‌اند ( $p > 0/05$ ). سه دوز ۱۰۰ mg/kg و ۷۰، ۴۰ در سطح  $p < 0/01$  اختلاف معنی داری با گروه کنترل نشان دادند (شکل شماره ۴).

در حجم‌های ۰/۵ و ۱ سی‌سی تهیه و به صورت خوراکی به جوجه‌ها داده شد. دوز مناسب و بدون عارضه که بیشترین مقدار تهوع را ایجاد می‌کرد دوز ۶۰۰ mg/kg در حجم تزریق ۱ سی‌سی بود که یک ساعت بعد از تزریق عصاره‌ها، متوکلوپرامید، گرانیسترون و نرمال‌سالین به صورت خوراکی به جوجه‌ها داده شد و تعداد تهوع در مدت زمان ۲۰ دقیقه ثبت گردید.

### محاسبات آماری

برای انجام آزمون‌های آماری از برنامه کامپیوتری InStat و برای تعیین LD<sub>50</sub> از برنامه آماری Litchfield and Wilcoxon با نرم‌افزار PCS استفاده شد [۸]. 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.

## نتیجه

### فیتوشیمی عصاره آبی و الکی زنیان

باتوجه به بررسی فیتوشیمی عصاره الکی زنیان حاوی فلاونوئید و ساپونین و عصاره آبی حاوی تانن بود (جدول شماره ۱).

### سمیت حاد

LD<sub>50</sub> عصاره‌های آبی و الکی به ترتیب (۴۰۳۵- ۱۸۷۹) mg/kg و (۲۷۵۳- ۲۴۳) mg/kg بود. همچنین حداکثر دوز قابل تحمل عصاره‌های آبی و الکی به ترتیب ۲۰۰۰ و ۱۰۰ mg/kg بود.

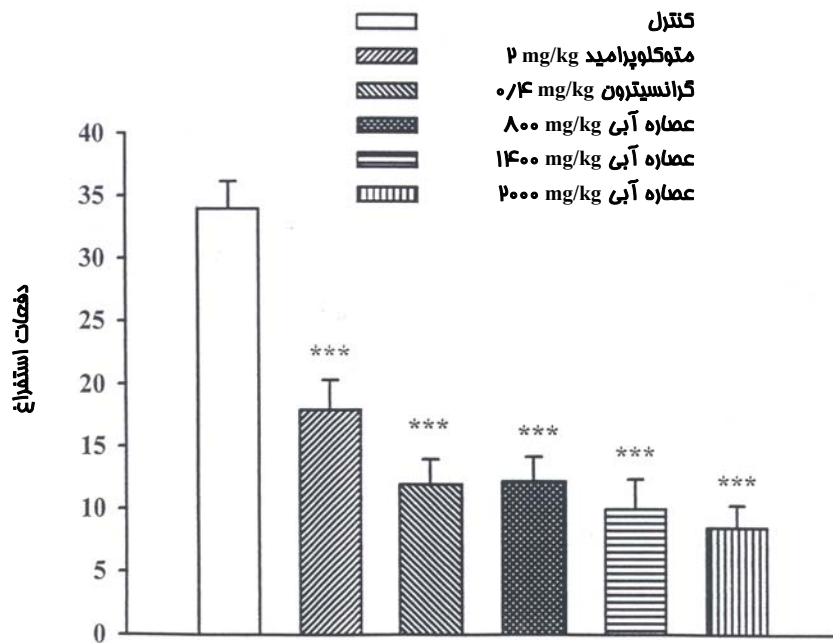
### بررسی اثرات ضدتهوعی عصاره آبی زنیان بر علیه تهوع ناشی از اپیکا

نتایج حاصل از آنالیز داده‌ها با آزمون Tukey-Kramer نیز نشان داد که دوزهای به‌کار رفته از

جدول شماره ۱ - بررسی فیتوشیمی عصاره آبی و الکی زنیان

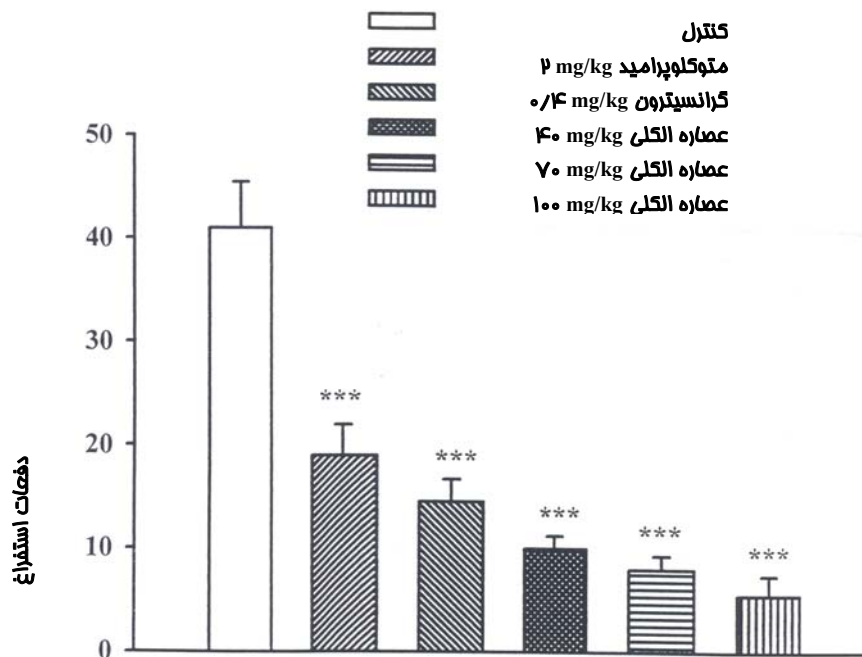
آزمون	فلاونوئید	تانن	آلکالوئید	ساپونین
عصاره الکی زنیان	+	-	-	+
عصاره آبی زنیان	-	+	-	-





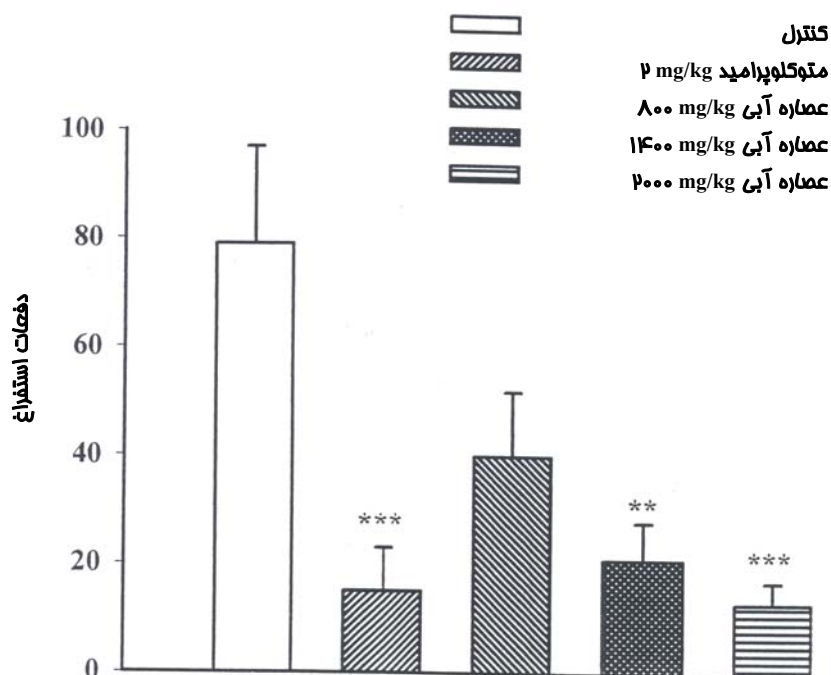
شکل شماره ۱- اثرات ضد تهوعی عصاره آبی زنیان، متوکلوپرامید و گرانسیترون برعلیه تهوع ناشی از اپیکا در جوجه

هر نقطه بیانگر تعداد تهوع ایجاد شده در مدت زمان ۲۰ دقیقه بعد از دادن اپیکا (۴۰۰ mg/kg، حجم تزریق ۱ سی‌سی، فوراسی، می‌باشد.  $p^{***} < 0.001$ ، مقایسه هر گروه با گروه کنترل مربوط، آزمون Tukey-Kramer، تزریق عصاره، داروها و کنترل به صورت I.P.، n=۸.



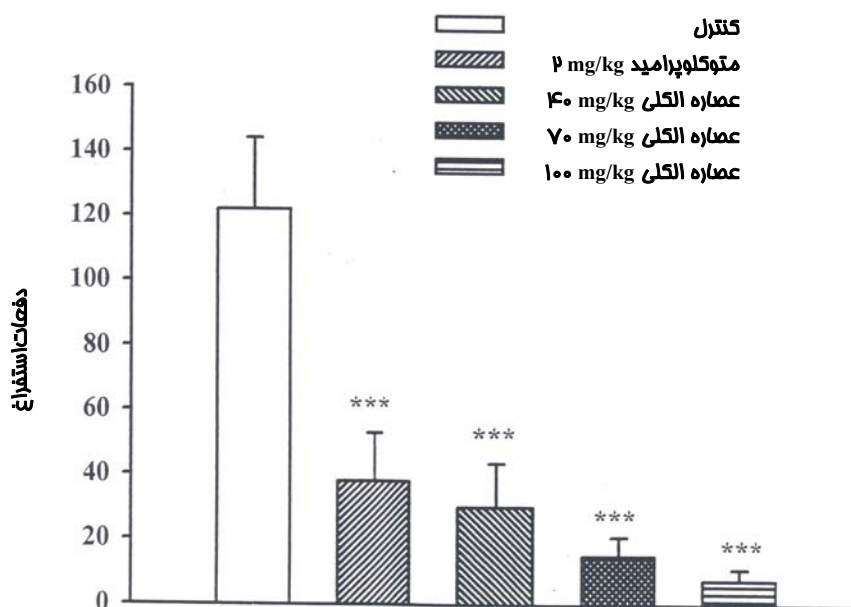
شکل شماره ۲- اثرات ضدتهوعی عصاره الکلی زنیان، متوکلوپرامید و گرانسیترون برعلیه تهوع ناشی از اپیکا در جوجه

هر نقطه بیانگر تعداد تهوع ایجاد شده در مدت زمان ۲۰ دقیقه بعد از دادن اپیکا (۴۰۰ mg/kg، حجم تزریق ۱ سی‌سی، فوراسی، می‌باشد.  $p^{***} < 0.001$ ، مقایسه هر گروه با گروه کنترل مربوط، آزمون Tukey-Kramer، تزریق عصاره، داروها و کنترل به صورت I.P.، n=۸.



شکل شماره ۳- اثرات ضدتهوعی عصاره آبی زنیان و متوکلوپرامید برعلیه تهوع ناشی از سولفات مس در جوجه

هر نقطه بیانگر تعداد تهوع ایجاد شده در مدت زمان ۵ دقیقه بعد از دادن سولفات مس (با دوز ۶۰mg/kg، مسمم تزریقی ۰/۵ سی‌سی، فوراکسی) می‌باشد.  $p^{***} < ۰/۰۰۱$ ,  $p^{**} < ۰/۰۱$  مقایسه هر گروه با گروه کنترل مربوطه. آزمون Tukey-Kramer، تزریق عصاره، متوکلوپرامید و کنترل به صورت I.P.، n=8



شکل شماره ۴ - اثرات ضد تهوعی عصاره الکلی زنیان و متوکلوپرامید برعلیه تهوع ناشی از سولفات مس در جوجه

هر نقطه بیانگر تعداد تهوع ایجاد شده در مدت زمان ۵ دقیقه بعد از دادن سولفات مس (با دوز ۶۰mg/kg، مسمم تزریقی ۰/۵ سی‌سی، فوراکسی) می‌باشد.  $p^{***} < ۰/۰۰۱$  مقایسه هر گروه با گروه کنترل مربوطه. آزمون Tukey-Kramer، تزریق عصاره، متوکلوپرامید و کنترل به صورت I.P.، n=8



## بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که عصاره آبی و الکلی زنیان دارای اثرات ضد تهوعی بر علیه تهوع ناشی از سولفات مس و اپیکا در جوجه می باشد. همچنین این مطالعه برای اولین بار روش ساده و ارزانی جهت بررسی ترکیبات ضد تهوع معرفی نمود.

### مطالعه سمیت حاد گیاه زنیان

بر اساس نتایج به دست آمده از انجام این مطالعه سمیت حاد عصاره جوشانده آبی گیاه دارای سمیت کمتری نسبت به خیسانده الکلی دارد. آزمایش‌های فیتوشیمی نشان داد که ترکیبات موجود در این دو عصاره متفاوت بوده و باعث تفاوت سمیت در دو عصاره شده است.

### اثرات ضدتهوع عصاره‌ها

عصاره آبی و الکلی زنیان فعالیت ضدتهوعی مناسبی از خود در این تحقیق نشان داد. مکانیسم این اثر مشخص نمی باشد. سولفات مس به صورت محیطی قادر به ایجاد تهوع می باشد [۱۰]. از این جهت احتمالاً عصاره‌ها با مکانیسم محیطی اثرات ضدتهوع از خود نشان داده‌اند. به نظر می رسد قدرت اثر عصاره الکلی بیشتر از عصاره آبی می باشد. متوکلوپرامید علاوه بر مکانیسم‌های مرکزی احتمالاً با تسریع در تخلیه معده اثرات ضدتهوعی در این مدل بروز داده است [۱۱].

اپیکا با اثر مستقیم بر روی مخاط معده (اثر محیطی) و تحریک منطقه ماشه‌ای گیرنده‌های

شیمیایی (اثر مرکزی) باعث استفراغ می شود [۱۲]. عصاره‌ها همچنین این نوع تهوع را نیز به طور موثری مهار نمودند. احتمال دارد زنیان علاوه بر اثر محیطی اثرات مرکزی نیز داشته باشد. گرانیسترون و متوکلوپرامید که دارای اثرات آنتاگونیستی بر روی 5HT<sub>3</sub> می باشند در این مدل فعال بودند [۱۱].

اسانس گیاه انیسون بری اثرات آنتی هیستامینی از خود نشان داده است [۲]. از آنجایی که آنتی هیستامین ها در برطرف کردن استفراغ‌های حرکتی موثر می باشند بعید است این مکانیسم در فعالیت ضدتهوعی زنیان نقش داشته باشد. عصاره هیدروالکلی این گیاه در تزریق داخل صفاقی اثرات نورولپتیکی در موش نشان داده است [۱۳]. از آنجایی که این اثر می تواند ناشی از فعالیت ضد دوپامینی باشد، دخیل بودن مهارگیرنده‌های دوپامینی در فعالیت ضدتهوعی می تواند مدنظر باشد.

در استفراغ دوران حاملگی با توجه به فعالیت تراوتونیک و سمیت جنینی این گیاه نباید استفاده شود [۱۴].

نتایج این تحقیق نشان داد که عصاره آبی و الکلی میوه گیاه بادیان رومی (زنیان) دارای اثرات ضدتهوع با مکانیسم‌های احتمالاً محیطی و مرکزی در مدل جوجه می باشد.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در تامین بودجه این تحقیق دخیل بوده‌اند، تشکر و قدردانی می شود.

## منابع

۱. میرحیدر حسین. معارف گیاهی. دفتر نشر فرهنگ اسلامی تهران. ۱۳۷۲، جلد دوم، صفحات ۳۵۴-۷.

2. Boskabady MH and Shaikhi J. Inhibitory effect of *Carum copticum* on histamine (H1) receptors of isolated guinea-pig tracheal chains. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 69: 217-27.



9. Yang Y, Kinoshita K, Koyama K, Takahashi K, Tar T, Nunoura N and Watanabe K. Novel experimental model using free radical-induced emesis for surveying antiemetic compounds from natural sources. *Planta Med.* 1999; 65: 574-6.
10. Bowman WC and Rand MJ. *Textbook of Pharmacology.* Blackwell Scientific Publication. Oxford 1980, Chapter 25.
11. Grunberg SM and Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N. Eng. J. Med.* 1993; 329: 1790-6.
12. Minton NA. Volunteer models for predicting antiemetic activity of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37:525-30.
13. Dhar ML, Dhar MM, Dhawan BN, Mehrotra BN and Ray C. Screening of Indian plants for biological activity: Part I. *Indian J. Exp. Biol.* 1968; 6: 232-47.
14. Sethi N, Nath D and Singh RK. Teratological evaluation of some commonly used indigenous antifertility plants in rats. *Int. J. Crude Drugs Res.* 1989; 27: 118-20.
3. Srivastava KC. Extract of a spice omum (*Trachyspermum ammi*) shows antiaggregatory effects and alters arachidonic acid metabolism in human platelets. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 1988; 33: 1-6.
4. Singh SP, Dubey P and Tripathi SC. Fungitoxic properties of the essential oil of *Trachyspermum ammi* sprague. *Mykosen.* 1986; 29: 37-40.
5. ابوعلی سینا حسین بن عبدا... شرفکندی عبدالرحمن (مترجم). قانون در طب. انتشارات وزارت ارشاد اسلامی. تهران. ۱۳۷۰، جلد دوم، صفحه ۲۳۴.
6. Al-Yahya MA. Phytochemical studies of the plants used in traditional medicine of Saudi Arabia. *Fitoterapia.* 1986; 57: 179-82.
7. Trease GE, Evans WC. *Pharmacognosy.* Bailliere Tindall Press. London. 1983, pp: 309-706.
8. Tallarida RJ and Murray RB. *Manual of Pharmacological Calculations with Computer Programs.* 2<sup>nd</sup> edition. SpringerVerlag. New York. 1986.

