

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

حسین حسین‌زاده^{۱*}، ماشاالله محرابی^۲

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)، شماره: 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 ۰/۴-۰/۱ 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 آنتی‌دوپامینرژیک‌ها (مانند متوکلوپرامید)، آنتی‌هیستامین‌ها (مانند دیمن 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 متاسفانه داروی ضداستفراغ 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 ضداستفراغ، 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

آپول متوکلوپرامید شرکت اسوه، آپول 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، ۶۰، ۴۰، ۲۰، ۱۰ در حجم‌های 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، 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 گرانسترون نسبت به نرمال سالین تفاوت معنی داری 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 به کار رفته از عصاره‌ها و کنترل‌های مثبت نسبت به نرمال سالین تفاوت معنی داری 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 به کار رفته از عصاره و متوکلوپرامید نسبت به نرمال سالین تفاوت معنی داری دارند (شکل شماره ۳). از مقایسه دوزهای مختلف از عصاره نسبت به یکدیگر مشخص گردید که با افزایش دوز اثر ضدتهوعی بیشتر گردیده است. به طوری که بیشترین اثر ضدتهوعی در دوز 2000 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 به کار رفته از عصاره نسبت به یکدیگر تفاوتی نداشته‌اند ($p > 0.05$). سه دوز 100 mg/kg ، 70 و 40 در سطح $p < 0.01$ اختلاف معنی داری با گروه کنترل نشان دادند (شکل شماره ۴).

در حجم‌های 0.5 و 1 سی‌سی تهیه و به صورت خوراکی به جوجه‌ها داده شد. دوز مناسب و بدون عارضه که بیشترین مقدار تهوع را ایجاد می‌کرد دوز 600 mg/kg در حجم تزریق 1 سی‌سی بود که یک‌ساعت بعد از تزریق عصاره‌ها، متوکلوپرامید، گرانسترون و نرمال سالین به صورت خوراکی به جوجه‌ها داده شد و تعداد تهوع در مدت زمان 20 دقیقه ثبت گردید.

محاسبات آماری

برای انجام آزمون‌های آماری از برنامه کامپیوتری InStat و برای تعیین LD_{50} از برنامه آماری Litchfield and Wilcoxon با نرم افزار 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 معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

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_{50} عصاره‌های آبی و الکی به ترتیب $(4035 - 1879) \text{ mg/kg}$ و $(2295 - 243) \text{ mg/kg}$ و 2753 mg/kg بود. همچنین حداکثر دوز قابل تحمل عصاره‌های آبی و الکی به ترتیب 2000 mg/kg و 100 بود.

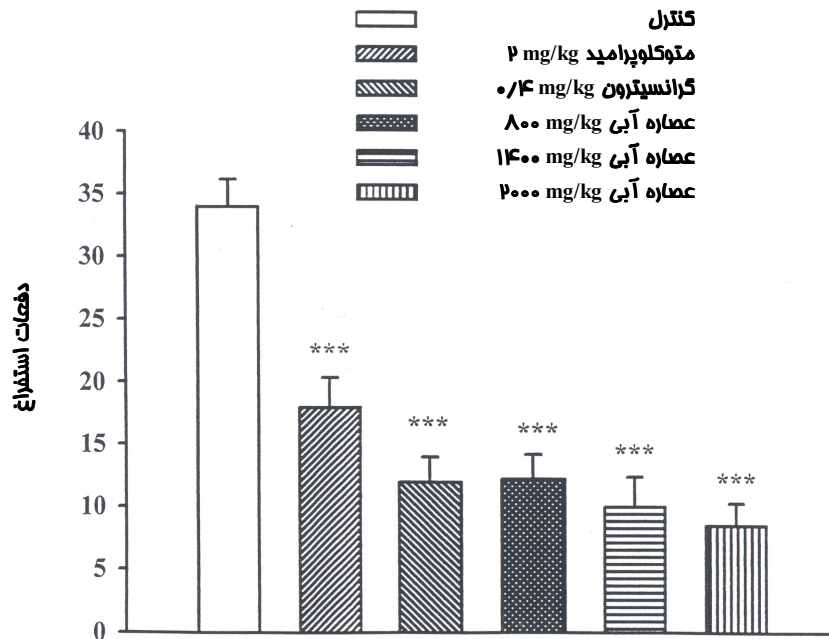
بررسی اثرات ضدتهوعی عصاره آبی زنیان بر علیه تهوع ناشی از اپیکا

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

جدول شماره ۱ - بررسی فیتوشیمی عصاره آبی و الکی زنیان

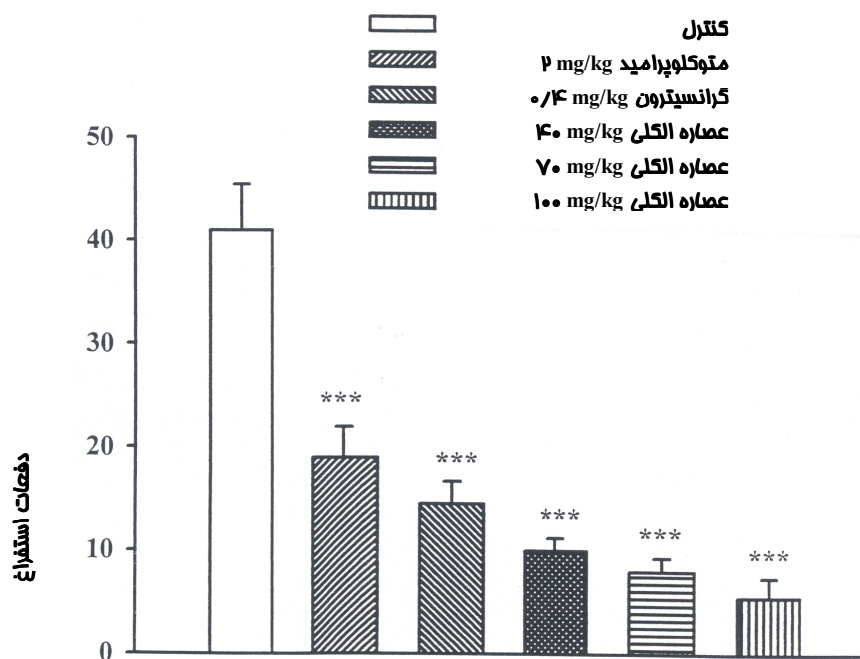


آزمون	فلاونوئید	تانن	آلکالوئید	ساپونین
عصاره الکلی زنیان	+	-	-	+
عصاره آبی زنیان	-	+	-	-



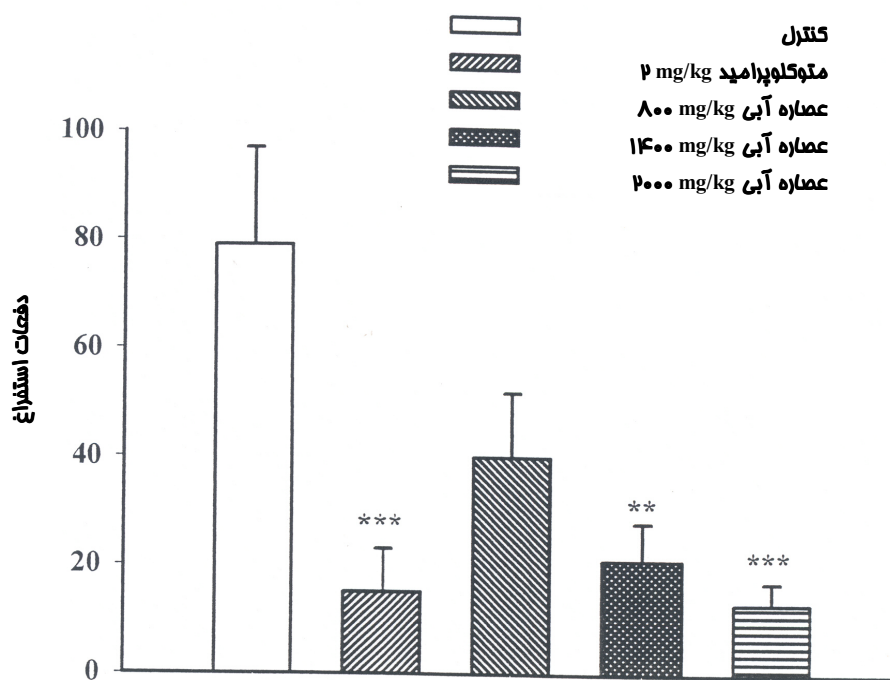
شکل شماره ۱- اثرات ضد تهوعی عصاره آبی زنیان، متوکلوپرامید و گرانسیترون برعلیه تهوع ناشی از اپیکا در موجه

هر نقطه بیانگر تعداد تهوع ایما شده در مدت زمان ۲۰ دقیقه بعد از دادن اپیکا (۴۰۰ mg/kg، مجم تزریق ۱ سی‌سی، فوراکی) می‌باشد. $p^{***} < 0.001$ ، مقایسه هر گروه با گروه کنترل مربوط، آزمون Tukey-Kramer، تزریق عصاره، داروها و کنترل به صورت I.P.، n=8



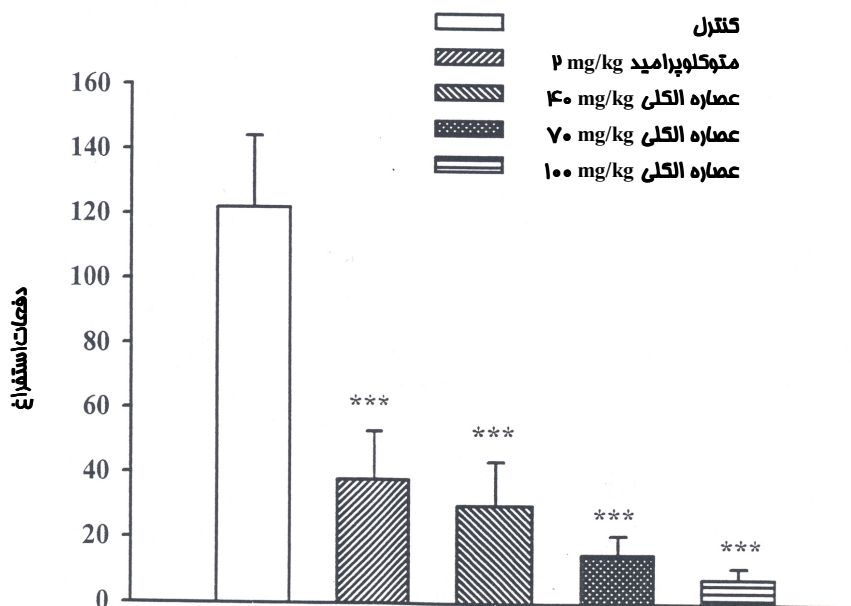
شکل شماره ۲- اثرات ضدتهوعی عصاره الکلی زنیان، متوکلوپرامید و گرانیسترون برعلیه تهوع ناشی از اپیکا در جوجه

هر نقطه بیانگر تعداد تهوع ایجاد شده در مدت زمان ۲۰ دقیقه بعد از دادن اپیکا (۶۰۰ mg/kg، مجم تزریق ا س س س، فوراکی) می باشد. $p^{***} < 0/001$
 مقایسه هر گروه با گروه کنترل مربوط، آزمون Tukey-Kramer، تزریق عصاره، داروها و کنترل به صورت n=۸، I.P.



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 ۵۰ دقیقه بعد از دادن سولفات مس (با دوز ۶۰mg/kg، میم تزریق ۰/۵ سی سی، فوراکسی) می باشد. $p < 0/01$ ، $p^{***} < 0/001$ مقایسه هر گروه با گروه کنترل مربوط. 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 ۵۰ دقیقه بعد از دادن سولفات مس (با دوز ۶۰mg/kg، میم تزریق ۰/۵ سی سی، فوراکسی) می باشد. $p < 0/01$ ، $p^{***} < 0/001$ مقایسه هر گروه با گروه کنترل مربوط. آزمون Tukey- Kramer، تزریق عصاره، متوکلوپرامید و کنترل به صورت I.P.، n=8.

مطالعه سمیت حاد گیاه زنیان

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

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.



اثرات ضدتهوع عصاره‌ها

عصاره آبی و الکی زنیان فعالیت ضدتهوعی مناسبی از خود در این تحقیق نشان داد. مکانیسم این اثر مشخص نمی‌باشد. سولفات مس به صورت محیطی قادر به ایجاد تهوع می‌باشد [۱۰]. از این جهت احتمالاً عصاره‌ها با مکانیسم محیطی اثرات ضدتهوع از خود نشان داده‌اند. به نظر می‌رسد قدرت اثر عصاره الکی بیشتر از عصاره آبی می‌باشد. 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 می‌شود [۱۲]. عصاره‌ها همچنین این نوع تهوع را نیز به‌طور موثری مهار نمودند. احتمال دارد زنیان علاوه بر اثر محیطی اثرات مرکزی نیز داشته باشد. گرانیسترون و متوکلوپرامید که دارای اثرات آنتاگونیستی بر روی $5HT_3$ می‌باشند در این مدل فعال بودند [۱۱].

اسانس گیاه انیسون‌بری اثرات آنتی‌هیستامینی از خود نشان داده است [۲]. از آنجایی‌که

آنتی‌هیستامین‌ها در برطرف کردن استفراغ‌های حرکتی موثر می‌باشند بعید است این مکانیسم در فعالیت ضدتهوعی زنیان نقش داشته باشد. عصاره هیدروالکی این گیاه در تزریق داخل صفاقی اثرات نورولپتیکی در موش نشان داده است [۱۳]. از آنجایی‌که این اثر می‌تواند ناشی از فعالیت ضد دوپامینی باشد، دخیل بودن مهارگیرنده‌های دوپامینی در فعالیت ضدتهوعی می‌تواند مدنظر باشد. در استفراغ دوران حاملگی با توجه به فعالیت تراوتوزنیک و سمیت جنینی این گیاه نباید استفاده شود [۱۴].

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

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در تامین بودجه این تحقیق دخیل بوده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. 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.

1. 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.
3. Srivastava KC. Extract of a spice omum (*Trachyspermum ammi*) shows antiaggregatory effects and alters arachidonic acid metabolism



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-HT₃ receptor antagonists. *Br. J. Clin. Phannacol.* 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.
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.* 2nd edition. SpringerVerlag. New York. 1986.
9. Yang Y, Kinoshita K, Koyama K, Takahashi I 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.

