

## تاثیر اسانس زیره سیاه بر سطح فاکتورهای استرس اکسیداتیو در بافت‌های قلب و کلیه رت‌های سپتیکی

ابوالفضل دادخواه<sup>۱\*</sup>، فائزه فاطمی<sup>۲</sup>، ناهید داوودیان<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم

<sup>۲</sup> پژوهشکده علوم هسته ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، تهران

<sup>۳</sup> گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

### چکیده

سابقه و هدف: با توجه به عوارض جانبی ناشی از مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) برای درمان سپسیس، امروزه استفاده از گیاهان دارویی در درمان سپسیس و التهاب اهمیت ویژه‌ای پیدا کرده‌اند. در این تحقیق، اثر حفاظتی اسانس زیره سیاه بر سطح فاکتورهای دخیل در استرس اکسیداتیو در دو بافت قلب و کلیه در رت‌های مبتلا به سپسیس بررسی شد. روش بررسی: تحقیق حاضر با طراحی تجربی روی ۳۰ سر رت انجام گرفت. حیوانات به ۵ گروه تقسیم شدند: گروه شاهد (SOP)، گروه CLP، دو گروه تیمار CLP+ اسانس زیره سیاه (۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و گروه کنترل مثبت CLP+ ایندومتاسین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن). سپسیس با استفاده از مدل تجربی التهابی CLP (Cecal Ligation and Puncture) در رت‌ها القاء شد. سپس ۲۴ ساعت بعد از CLP، رت‌ها کشته شدند و بافت‌های قلب و کلیه آنها و همچنین پلاسما به منظور بررسی پارامترهای استرس اکسیداتیو از جمله پراکسیداسیون لیپیدها و گلووتاتیون و پارامترهای پلاسمایی آسیب بافتی از جمله اوره، کراتینین و CK-MB جداسازی شدند.

یافته‌ها: از دو بافت قلب و کلیه، تنها کلیه در اثر القاء سپسیس دچار آسیب نسبی گردید، به طوری که در گروه CLP سطح پراکسیداسیون لیپیدها و نیز نسبت اوره به کراتینین نسبت به گروه شاهد افزایش یافت. تیمار رت‌ها با اسانس زیره و نیز داروی ایندومتاسین باعث تعدیل پارامترهای افزایش یافته فوق گردید. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که تیمار حیوانات با اسانس زیره سیاه منجر به محافظت بافت کلیه و جلوگیری از آسیب این بافت در اثر القاء سپسیس می‌گردد.

واژگان کلیدی: اسانس، زیره سیاه، قلب، کلیه، سپسیس، استرس اکسیداتیو.

### مقدمه

و پیشرفت می‌کند و در نهایت منجر به از کار افتادن و مرگ ارگان‌های بدن می‌گردد (۱). سپسیس و بیماری‌های ناشی از آن، یکی از عوامل مرگ و میر در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، جراحی و پزشکی می‌باشد (۲). براساس گزارش مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، شیوع سپسیس رو به افزایش است و سومین علل مرگ و میر حاصل از بیماری‌های عفونی می‌باشد (۳). یکی از عوارض و مشکلات ناشی از سپسیس بهم خوردن

سپسیس پاسخ سیستمیک بدن به عفونت شدید می‌باشد. این بیماری با واسطه سیتوکین‌های تولید شده از ماکروفاژها، بروز

آدرس نویسنده مسئول: قم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، دانشکده علوم پایه، دکتر ابوالفضل دادخواه

(e-mail: Dadkhah\_bio@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۶/۰۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۱۲/۰۱

اثرات ضد باکتری و ضد قارچی می‌باشند و در درمان عفونت‌های ناشی از انواع قارچ‌ها و باکتری‌های پاتوژن نظیر کاندیدا آلبیکانس موثر هستند (۱۹،۱۴).

امروزه یافتن فرمولاسیون‌های جدید، به ویژه با منشأ گیاهی، از جمله استراتژی‌های درمانی سپسیس می‌باشند. بنابراین در این مطالعه، با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی اسانس زیره سیاه، تأثیر آن در کاهش آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از سپسیس در بافت‌های قلب و کلیه مورد بررسی قرار گرفت. در مدل CLP می‌توان خواص و مکانیسم‌های محافظتی انواع داروها و دیگر مواد طبیعی را در کاهش عوارض ناشی از سپسیس ارزیابی کرد. بنابراین در این تحقیق تأثیر اسانس زیره سیاه بر سطح فاکتورهای استرس اکسیداتیو نظیر پراکسیداسیون لیپیدها (LP) و سطح گلوتاتیون (GSH) در دو بافت قلب و کلیه و همچنین شاخص‌های آسیب این بافت‌ها از جمله CK-MB، اوره و کراتینین پلاسما در رت‌ها ۲۴ ساعت پس از القاء سپسیس مورد مطالعه قرار گرفت.

### مواد و روشها

در این تحقیق تجربی، سپسیس به روش تجربی و با استفاده از مدل CLP القاء شد. رت‌های نر بالغ ویستار با وزن متوسط  $160 \pm 20$  گرم از مراکز نگاهداری حیوانات آزمایشگاهی از انستیتوپاستور ایران تهیه شدند. غذای حیوانات از کارخانجات فرآورده‌های غذایی تهران تهیه شد که به صورت Pellet با فرمول استاندارد بود. حیوانات بالغ نیز دسترسی آزاد به غذا و آب آشامیدنی از طریق بطری داشتند. در این روش، پس از بیهوش کردن رت‌ها توسط مخلوط کتامین و گزلیوزین، با استفاده از نوعی جراحی خاص در روده بزرگ، سپسیس القاء شد (۸).

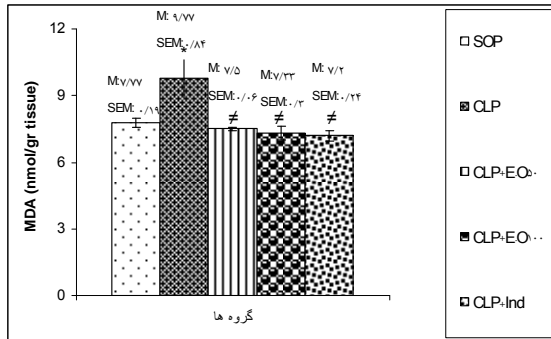
حیوانات مورد مطالعه به ۵ گروه تقسیم شدند. اسانس زیره سیاه در دزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و همچنین داروی ایندومتاسین در دز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بلافاصله بعد از القاء سپسیس به صورت داخل صفاقی (i.p) به رت‌ها تزریق شد. به گروه شاهد و CLP تنها حلال اسانس (DMSO) تزریق شد. سپس ۲۴ ساعت پس از تیمار، رت‌ها کشته شدند و بافت قلب و کلیه آنها به منظور اندازه‌گیری پارامترهای مورد نظر جدا گردیدند. همچنین پس از خونگیری از قلب، پلاسما جهت اندازه‌گیری مارکرهای آسیب بافتی جدا شد.

تعادل سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و سطح استرس اکسیداتیو در بدن است (۴). در شرایط فیزیولوژیک بین تشکیل گونه‌های اکسیدکننده و حذف آنها توسط ترکیبات آنتی‌اکسیدان تعادل وجود دارد. استرس اکسیداتیو زمانی ایجاد می‌شود که این تعادل توسط تولید زیاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) و یا ضعف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی مختل شود (۵) که هر دو فرایند در سپسیس رخ می‌دهند و منجر به بروز استرس اکسیداتیو می‌گردند (۷،۶). مدل (Cecal ligation and CLP) (۷،۶). یک مدل تجربی تکرارپذیر جهت ایجاد سپسیس می‌باشد که برای بررسی جنبه‌های مختلف سپسیس از جمله وضعیت استرس اکسیداتیو و سیستم آنتی‌اکسیدانی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸، ۹). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سطح بیشتر فاکتورهای استرس اکسیداتیو در این مدل افزایش یافته و عملکرد آنتی‌اکسیدان‌ها کاهش می‌یابد (۱۰).

از قدیم استفاده از گیاهان دارویی در طب سنتی به دلیل دسترسی آسان و قیمت پایین، نقش مهمی را در بهداشت و سلامت جوامع به خصوص در کشورهای در حال پیشرفت از جمله کشورهای آسیایی داشته‌اند (۱۱). امروزه استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) نقش بسیار مهمی را در درمان سپسیس ایفا می‌کنند (۱۲). ولی با توجه به عوارض جانبی ناشی از مصرف داروهای ضد التهابی، امروزه استفاده از ترکیبات طبیعی در درمان سپسیس و التهاب اهمیت ویژه‌ای پیدا کرده‌اند (۱۲). از بین ترکیبات موجود در گیاهان، مطالعات زیادی درباره خواص فارماکولوژیک اسانس گیاهان دارویی صورت گرفته است. اسانس مسئول بسیاری از خواص فیزیولوژیکی گیاهان بوده و به عنوان دارو و یا بخشی از دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۳).

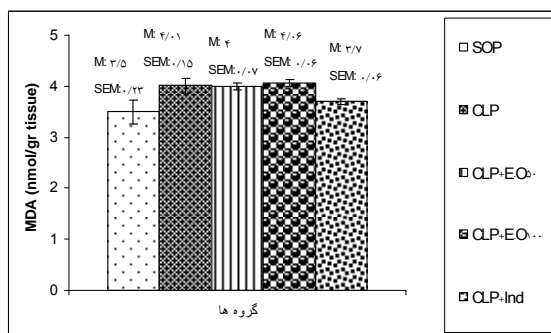
زیره سیاه (Carum Carvi)، یکی از گیاهان دارویی می‌باشد که از قدیم‌الایام در طب سنتی، دانه‌های آن برای درمان بیماری‌هایی مثل نفخ، درد کولیکی شکم، التهاب ریه و التهاب معده مورد استفاده قرار می‌گرفته است (۱۴، ۱۵). علاوه بر آن عصاره آبی و روغنی زیره سیاه دارای خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشند و به عنوان آنتی‌اکسیدان طبیعی در کاهش سطح استرس اکسیداتیو و افزایش سطح فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی به کار می‌روند (۱۶). مطالعه ای نشان داده است که اسانس حاوی ۲۶ درصد terpinene- $\gamma$  (یکی از اجزاء اسانس زیره سیاه) دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد میکروبی می‌باشد (۱۷). همچنین terpinene- $\gamma$  باعث کاهش پراکسیداسیون لینولئیک اسید می‌گردد (۱۸). ترکیبات دیگر موجود در اسانس زیره سیاه از جمله Carvone، limonene و z- $\beta$ -ocimene دارای

مبتلا به سپسیس (گروه CLP) ۲۶ درصد افزایش یافت ( $P < 0.05$ ) تیمار حیوانات با اسانس زیره سیاه در هر دو دز باعث کاهش معنی دار سطح پراکسیداسیون لیپیدها گردید که این کاهش در گروه تیمار شده با داروی ضد التهابی ایندومتاسین نیز دیده شد ( $P < 0.05$ ).



**نمودار ۱-** سطح MDA در بافت کلیه در گروه‌های مختلف. نتایج بر اساس میانگین ۶ نمونه  $\pm$  خطای معیار گزارش شده‌اند. علامت \* نشان دهنده معنی دار بودن نتیجه حاصل از گروه CLP با گروه شاهد می‌باشد ( $P < 0.05$ ). علامت  $\neq$  نشان دهنده معنی دار بودن نتایج حاصل از گروه‌های مختلف تیمار با گروه CLP می‌باشد ( $P < 0.05$ ).

همان‌طور که در نمودار ۲ مشاهده می‌شود، سطح MDA در بافت قلب همه گروه‌ها در سطح یکسانی قرار دارد، بطوری که پراکسیداسیون لیپیدها در بافت قلب رت‌های گروه CLP تغییر معنی داری پیدا نکرد. تیمار رت‌های مبتلا به سپسیس با اسانس حاصل از زیره سیاه نیز تغییر معنی داری در میزان MDA بافت قلب ایجاد نکرد.



**نمودار ۲-** سطح MDA در بافت قلب در گروه‌های مختلف. نتایج بر اساس میانگین ۶ نمونه  $\pm$  خطای معیار گزارش شده است.

سطح گلوپاتین احیاء (GSH) در بافت کلیه و قلب رت‌های مبتلا به سپسیس (گروه CLP) نسبت به گروه شاهد تغییر

در گروه شاهد (SOP) رت‌ها تحت جراحی لاپاراتومی قرار گرفته و DMSO به عنوان حلال اسانس به آنها تزریق گردید. در گروه CLP حیوانات تحت جراحی CLP قرار گرفته و DMSO به عنوان حلال اسانس به آنها تزریق گردید. در ۲ گروه مختلف تیمار (CLP+E.O<sub>100</sub> و CLP+E.O<sub>50</sub>)، اسانس (E.O) استخراج شده از زیره سیاه در دزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بلافاصله بعد از CLP به صورت داخل صفاقی به رت‌ها تزریق شد. در گروه شاهد مثبت (CLP+Ind<sub>10</sub>)، ایندومتاسین (Ind) در دز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بلافاصله بعد از CLP به صورت i.p. به رت‌ها تزریق شد.

میزان (Thiobarbituric acid reactive substances) TBARS می‌باشد و به عنوان محصول پراکسیداسیون لیپیدها به حساب می‌آید، در هموژن بافت‌های قلب و کلیه به روش اسپکتروفتومتری و با استفاده از معرف تیوباربیتریک اسید (TBA) براساس روش ارائه شده توسط Buege و Aust (۱۹۸۷) اندازه‌گیری شد (۲۰).

میزان گلوپاتین احیاء (GSH) در هموژن بافت‌های قلب و کلیه به روش اسپکتروفتومتری و با استفاده از معرف Ellman's براساس روش Lindsay و seldak (۱۹۶۸) اندازه‌گیری شد (۲۱).

به منظور بررسی آسیب احتمالی سلول‌های قلب و کلیه، میزان فعالیت برخی از پارامترهای آنزیمی و غیرآنزیمی آسیب بافت کلیه و قلب شامل اوره، کراتینین و کراتین فسفوکیناز (CK-MB) ۲۴ ساعت بعد از القاء سپسیس در پلاسما اندازه‌گیری شدند. اندازه‌گیری پارامترهای مذکور طبق پروتکل تأیید شده موجود در کیت‌های خریداری شده از شرکت پارس آزمون انجام شدند.

نتایج بر اساس میانگین ۶ سر رت در هر گروه و به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار (SEM) گزارش شدند. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS 13.0، تست one-way ANOVA و آزمون تکمیلی (Honestly Significant Differences) Tukey's HSD مورد ارزیابی قرار گرفتند.  $p < 0.05$  به عنوان معیار معنی دار بودن نتایج تعیین گردید.

## یافته‌ها

همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، سطح MDA به عنوان محصول پراکسیداسیون لیپیدها در بافت کلیه رت‌های

جدول ۱- سطح مارکرهای آسیب بافتی در پلاسما در گروه‌های مختلف

گروه‌ها	نسبت اوره به کراتینین	CK-MB (U/L)
لاپاراتومی (SOP)	84/8 ± 12	475/2 ± 33
CLP	462/5 ± 81*	480/7 ± 34
CLP+E.O <sub>50</sub>	53/4 ± 15 <sup>‡</sup>	391/3 ± 38
CLP+E.O <sub>100</sub>	79/2 ± 21 <sup>‡</sup>	508/3 ± 85
CLP+Ind <sub>10</sub>	36/8 ± 11 <sup>‡</sup>	423/3 ± 66

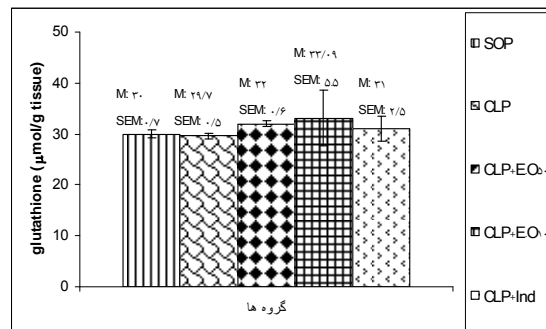
نتایج بر اساس میانگین ۶ نمونه ± خطای معیار گزارش شده‌اند. علامت \* نشان دهنده معنی‌دار بودن نتیجه حاصل از گروه CLP با گروه کنترل می‌باشد (P<0/05). علامت † نشان دهنده معنی‌دار بودن نتایج حاصل از گروه‌های مختلف تیمار با گروه CLP می‌باشد (P<0/05).

### بحث

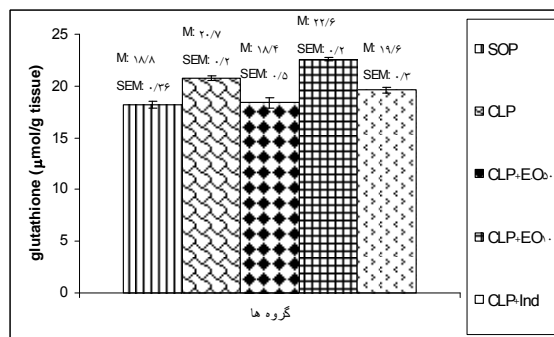
این مطالعه نشان داد که بافت قلب پس از القاء سپسیس توسط مدل تجربی التهابی CLP دچار آسیب جدی نشد. عدم تغییر معنی‌دار پارامترهای دخیل در آسیب اکسیداتیو بافتی از جمله لپ، GSH و همچنین CK-MB پلاسما در گروه CLP و نیز گروه‌های تیمار شده با اسانس زیره سیاه و ایندومتاسین، این نتیجه را تایید می‌کند. برخلاف بافت قلب، سپسیس القاء شده توسط مدل التهابی CLP باعث آسیب نسبی بافت کلیه گردید که افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و همچنین افزایش نسبت اوره به کراتینین این مطلب را تایید می‌کند. مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو در سپسیس رابطه مستقیمی با آسیب بافتی در مدل CLP دارد. افزایش قابل توجه ROS در سپسیس می‌تواند از مسیرهای مختلف از جمله پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی و همچنین آسیب اکسیداتیو به پروتئین و DNA منجر به آسیب سلولی گردند (۸، ۲۲).

اثر محافظتی اسانس زیره در بافت کلیه با کاهش سطح MDA و همچنین کاهش نسبت اوره به کراتینین (شاخص عملکرد کلیه) در پلاسمای رت‌های تیمار شده با اسانس زیره سیاه، تایید می‌شود. همچنین این کاهش در گروه تیمار شده با داروی ضد التهابی ایندومتاسین نیز دیده می‌شود. شروع پراکسیداسیون لیپیدها و تشکیل ایکوزانوئیدهای فعال، فرایندهای مهمی در التهاب هستند (۲۳). بنابراین کاهش معنی‌دار در میزان مالون‌دی‌آلدهید بافت کلیه در رت‌های تیمار شده با اسانس استخراج شده از زیره سیاه هم‌زمان با کاهش قابل ملاحظه در نسبت اوره به کراتینین نشان دهنده

معنی‌داری پیدا نکرد. تیمار رت‌های سپتیکی با اسانس استخراج شده از زیره سیاه در هر دو دز نیز تاثیری بر روی میزان گلوکاتانین نداشت که این عدم تغییر در گروه تیمار شده با ایندومتاسین نیز دیده شد (نمودار ۳ و ۴).



نمودار ۳- سطح GSH در بافت کلیه در گروه‌های مختلف. نتایج بر اساس میانگین ۶ نمونه ± خطای معیار گزارش شده است.



نمودار ۴- سطح GSH در بافت قلب در گروه‌های مختلف. نتایج بر اساس میانگین ۶ نمونه ± خطای معیار گزارش شده است.

در مورد سطح مارکرهای آسیب بافتی در پلاسما، همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، نسبت اوره به کراتینین در گروه CLP به میزان زیادی (حدود ۵/۵ برابر) نسبت به گروه شاهد افزایش یافت (P<0/05). نسبت اوره به کراتینین در گروه‌های تیمار شده با اسانس زیره سیاه در هر دو دز و همچنین گروه تیمار شده با ایندومتاسین، در مقایسه با گروه CLP، به طور معنی‌داری کاهش یافت (P<0/05). فعالیت آنزیم CK-MB در هیچکدام از گروه‌ها تغییری نداشت. بدان معنی که فعالیت این آنزیم در گروه CLP افزایش نداشت و تیمار رت‌ها با اسانس استخراج شده از دانه‌های زیره سیاه و همچنین داروی ایندومتاسین نیز هیچگونه تاثیری در سطح این آنزیم در پلاسما ایجاد نکرد.

مونوترپن‌های اسانس زیره سیاه در بدن نسبت داد. با توجه به خواص فیزیوشیمیایی ترپن‌ها، از جمله قابلیت حل شدن سریع در چربی، جرم مولکولی و اندازه کوچک، این مولکول‌ها به راحتی قابل نفوذ می‌باشند، به طوری که اثرات سیستمیک آن قابل انتظار است (۳۴،۳۵). از طرف دیگر در مدل CLP، سپسیس از طریق شیفت میکروارگانیزم‌ها و باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی از لومن روده‌ای به جریان خون ایجاد می‌شود (۸). افزایش بار میکروبی از طریق فعال سازی مسیرهای دخیل در استرس اکسیداتیو در سپسیس منجر به القاء استرس اکسیداتیو گردیده که در نهایت منجر به آسیب ارگان‌های بدن می‌گردد (۸،۲۲). بنابراین، به نظر می‌رسد که ترکیباتی با فعالیت ضد باکتریایی که توانایی کاهش بار میکروبی در خون را داشته باشند، قادر هستند عوارض و آسیب‌های ناشی از سپسیس از جمله اختلال در عملکرد ارگان‌ها را کاهش دهند. همانطور که گفته شد مطالعات قبلی ما نیز نشان داد که اسانس زیره در *in vitro* دارای فعالیت ضد میکروبی موثری می‌باشد، به گونه‌ای که از رشد و تکثیر انواعی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی جلوگیری می‌کند و بدین ترتیب تولید ROS توسط ماکروفاژها را کاهش می‌دهد (۲۶). مطالعات دیگر نیز فعالیت ضد میکروبی اسانس‌ها بر علیه باکتری‌ها و قارچ‌های مختلف را تایید می‌کنند (۳۸-۳۶).

نتایج این مطالعه بیان می‌کنند که القاء سپسیس در مدل تجربی التهابی CLP باعث آسیب نسبی بافت کلیه و عدم آسیب بافت قلب می‌گردد که در این راستا میزان پراکسیداسیون لیپیدها و همچنین نسبت اوره به کراتینین در رت‌های سپتیکی افزایش می‌یابند. تیمار این حیوانات با اسانس زیره سیاه باعث تعدیل پارامترهای مذکور و محافظت از بافت کلیه می‌گردد. البته محدودیت‌های این تحقیق از جمله کنترل یک دست بودن جراحی، خطاهای ناشی از اندازه‌گیری‌ها و وسایل و مشکلات ناشی از جمع‌آوری نمونه‌ها در انجام مراحل آزمایش باید مورد توجه قرار گیرند.

### قدردانی و تشکر

این مقاله با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم انجام شده است.

نقش محافظتی این اسانس در جلوگیری از آسیب بافت کلیه است. از سوی دیگر گلوکوتایون که به عنوان یک جزء مهم در مکانیسم دفاع داخل سلولی نقش دارد (۲۴)، در بافت کلیه رت‌های مبتلا به سپسیس تغییری نداشت که این امر نشان دهنده این نکته است که آسیب بافت کلیه آنقدر شدید نبوده است که باعث کاهش معنی‌دار GSH گردد.

مطالعات قبلی ما در *in vitro* نشان داده که اسانس حاصل از دانه‌های زیره سیاه دارای ۱۶ ترکیب شناخته شده می‌باشد که cuminaldehyde (۲۰/۹ درصد)،  $\gamma$ -Terpinene (۱۶/۷۸ درصد)،  $\gamma$ -Terpinene-7-al (۱۶/۶۹ درصد) و p-Cymene (۷/۲۳ درصد) بیشترین مقدار آن را تشکیل می‌دهند (۲۵). همچنین اسانس زیره سیاه دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدباکتریایی نیز می‌باشد (۲۶). اخیراً نیز نشان دادیم که اسانس زیره از آسیب بافت کبد و ریه ناشی از سپسیس در مدل تجربی التهابی CLP از طریق تعدیل فاکتورهای دخیل در سیستم استرس اکسیداتیو/آنتی‌اکسیدانی محافظت می‌کند (۲۵، ۲۷). برخی از مطالعات *in vivo* و *in vitro* نیز نشان داده‌اند که آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی، بافت‌ها را در مقابل آسیب اکسیداتیو القاء شده توسط عوامل تولید کننده رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کنند (۲۸). مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که آنتی‌اکسیدان‌هایی از قبیل سیلیمارین و N-استیل سیستین، که باعث ابقاء مکانیسم‌های دفاعی سلولی می‌شوند، با تعدیل پارامترهای دخیل در استرس اکسیداتیو از جمله گلوکوتایون، پراکسیداسیون لیپیدها و آنزیم میلوپراکسیداز، از آسیب اکسیداتیو بافتی به خصوص کبد و ریه در سپسیس جلوگیری می‌کنند (۳۱-۲۹). تیمار رت‌های مدل CLP با متیلن بلو نیز با تعدیل عوامل دخیل در استرس اکسیداتیو از جمله گلوکوتایون، پراکسیداسیون لیپیدها، آنزیم میلوپراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دسموتاز در بافت ریه از آسیب اکسیداتیو این بافت در رت‌های سپتیکی جلوگیری می‌کند (۳۲). مطالعه دیگری نیز نشان داده است که یک داروی تعدیل کننده سیستم ایمنی به نام leflunomide با تعدیل پارامترهای دخیل در استرس اکسیداتیو از جمله نیتریک اکسید، گلوکوتایون، پراکسیداسیون لیپیدها و آنزیم میلوپراکسیداز از آسیب اکسیداتیو بافت ریه در سپسیس (مدل CLP) جلوگیری می‌کنند (۳۳).

تاثیر اسانس زیره سیاه بر روی پارامترهای دخیل در آسیب اکسیداتیو بافتی را می‌توان به خواص فارماکودینامیکی و توزیع

### REFERENCES

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 6<sup>th</sup> ed. New York: W.B. Saunders Company; 2007.

2. Tran DD, Groeneveld AB, van der Meulen J, Nauta JJ, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18: 474-79.
3. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-43.
4. Basu S, Eriksson M. Lipid peroxidation induced by an early inflammatory response in endotoxaemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 14: 17-23.
5. Gutteridge JM, Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill. *Br Med Bull* 1999; 55:49-75.
6. Basu S, Eriksson M. Vitamin E in relation to lipidperoxidation in experimental septic shock. *Eur J Pharmacol* 2006; 534: 202-209.
7. Victor VM, Rocha M, Fuente MD. Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 327-47.
8. Hubbard WJ, Choudhry M, Schwacha MG, Kerby JD. Cecal ligation and puncture. *Shock* 2005; 24: 52-57.
9. Chaudry IH, Hirasawa H, Baue AE. Effect of adenosine triphosphate-glucose administration following sepsis. *J Surg Res* 1980; 29: 348-56.
10. Koksai GM, Sayilgan C, Aydin S. Correlation of Plasma and Tissue Oxidative Stresses in Intra-abdominal Sepsis. *J Surg Res* 2004; 122: 180-83.
11. Alitonou GA, Avlessi F, Sohounhloue DK, Agnani H, Bessiere JM, Menut C. Investigations on the essential oil of *Cymbopogon giganteus* from Benin for its potential use as an anti-inflammatory agent. *Int J Aromather* 2006; 16: 37-41.
12. Taketo M. Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Tumorigenesis (Part II). *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1609-20.
13. Kamatou GPP, Viljoen AM, Gono-Bwalya AB, van Zyl RL, van Vuuren SF, Lourens ACU, et al. The in vitro pharmacological activities and a chemical investigation of three South African *Salvia* species. *J Ethnopharmacol* 2005; 102: 382-90.
14. De Carvalho CCCR, Da Fonseca MMR. Carvone: why and how should one bother to produce this terpene. *Food Chem* 2006; 95: 413-22.
15. Standen MD, Myers SP. The roles of essential oils in the modulation of immune function and inflammation: survey of aromatherapy educators. *Int J Aromather* 2004; 14: 150-61.
16. Yu LL, Zhou KK, Parry J. Antioxidant properties of cold-pressed black caraway, carrot, cranberry, and hemp seed oils. *Food Chem* 2005; 91: 723-29.
17. Faleiro L, Miguel G, Gomes S, Costa L, Venâncio F, Teixeira A, et al. Antibacterial and antioxidant activities of essential oils isolated from *Thymbra capitata* L. (Cav.) and *Origanum vulgare* L. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 8162-68.
18. Foti MC, Ingold KU. Mechanism of inhibition of lipid peroxidation by gamma-terpinene, an unusual and potentially useful hydrocarbon antioxidant. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 2758-65.
19. Milosavljević S, Tesević V, Vucković I, Jadranin M, Vajs V, Soković M, et al. Composition and antifungal activity of the essential oil of *Seseli annuum* wild-growing in Serbia. *Fitoterapia* 2007; 78: 319-22.
20. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978; 52: 302-11.
21. Lindsay SJ. Estimation of total protein bound and non-protein sulfidryl groups in tissue with Elman's reagent. *Anal Biochem* 1986; 25: 192-205.
22. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-28.
23. Zhang R, Brennan ML, Shen Z, Macpherson JC, Schmitt D, Cheryl Molenda Ch, et al. Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation. *J Biol Chem* 2002; 277: 46116-22.
24. Villa P, Saccani A, Sica A. Glutathione protects mice from lethal sepsis by limiting inflammation and potentiating host defense. *J Infect Dis* 2002; 185: 1115-20.
25. Fatemi F, Allameh A, Khalafi H, Rajaei R, Davoodian N, Rezaei MB. Biochemical properties of  $\gamma$ -irradiated caraway essential oils. *J Food Biochem* 2011; 35: 650-62.

26. Fatemi F, Allameh A, Khalafi H, Rezaei MB, Seyhoon M. The effect of essential oils and hydroalcoholic extract of caraway seed on oxidative stress parameters in rats suffering from acute lung inflammation before and after  $\gamma$ -irradiation. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants* 2010; 25: 441-55. [In Persian]
27. Fatemi F, Allameh A, Khalafi H, Ashrafihelan J. Hepatoprotective effects of g-irradiated caraway essential oils in experimental sepsis. *Appl Radiat Isot* 2010; 68: 280-85.
28. Nencini C, Giorgi G, Micheli L. Protective effect of silymarin stress in rat brain. *Phytomedicine* 2007; 14: 129-35.
29. Toklu HZ, Tunali Akbay T, Velioglu-Ogunc A, Ercan F, Gedik N, Keyer-Uysal M, et al. Silymarin, the antioxidant component of *Silybum marianum*, prevents sepsis-induced acute lung and brain injury. *J Surg Res* 2008; 145: 214-22.
30. Ozdulger A, Cinel I, Koksel O, Cinel L, Avlan D, Unlu A, et al. The protective effect of N-acetylcysteine on apoptotic lung injury in cecal ligation and puncture-induced sepsis model. *Shock* 2003; 19: 366-72.
31. Güner A, Ozdoğan M, Gökakin AK, Gömceli I, Gülbaha RO, Arikök AT, et al. Tissue oxidative stress level and remote organ injury in two-hit trauma model of sequential burn injury and peritoneal sepsis are attenuated with N-acetylcysteine treatment in rats. *Ulusal Travma Ve Acil Cerrahi Dergisi* 2009; 15: 1-6.
32. Demirbilek S, Sizanli E, Karadag N, Karaman A, Bayraktar N, Turkmen E, et al. The effects of methylene blue on lung injury in septic rats. *Eur Surg Res* 2006; 38: 35-41.
33. Ozturk E, Demirbilek S, Begec Z, Surucu M, Fadillioglu E, Kirimlioglu H, et al. Does leflunomide attenuate the sepsis-induced acute lung injury? *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 899-905.
34. Crowell PL, Lin S, Vedejs E, Gould MN. Identification of metabolites of the antitumor agent d-limonene capable of inhibiting protein isoprenylation and cell growth. *Cancer Chemother Pharm* 1992; 31: 205-12.
35. Hongratanaworakit T, Buchbauer G. Relaxing effect of ylang ylang oil on humans after transdermal absorption. *Phytother Res* 2006; 20: 758-63.
36. Costa EV, Teixeira SD, Marques FA, Duarte MC, Delarmelina C, Pinheiro ML, et al. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of the Amazon Guatterriopsis species. *Phytochemistry* 2008; 69: 1895-99.
37. Rasooli I, Fakoore MH, Yadegarinia D, Gachkar L, Allameh A, Rezaei MB. Antimycotoxicogenic characteristics of *Rosmarinus officinalis* and *Trachyspermum copticum* L. essential oils. In *J Food Microbiol* 2008; 122: 135-39.
38. Rasooli I, Rezaei MB, Allameh A. Ultrastructural studies on antimicrobial efficacy of thyme essential oils on *Listeria monocytogenes*. In *J Infect Dis* 2006; 10: 236-41.