تاثیر اسانس زیره بر عملکرد تخمدان موش صحرایی متعاقب تجویز آگونیست و آنتاگونیست دوپامین

لادن بینا[۱]، حسین نجف زاده ورزی*[۲،۱]، سیدرضا فاطمی طباطبایی[۱]

۱) گروه علوم پایه، دانشکده دام پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۳/۱۲ **تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۹/۰۷**

چکیده

مقدمه: با توجه به کاربرد گیاهان دارویی در درمان بیماری های اندوکرین، از جمله عملکرد تخمدان در ناباروری و از طرفی با توجه به خواص فیتواستروژنیک زیره، هدف از مطالعه حاضر ارزیابی اثر اسانس زیره بر تغییرات هورمون استروژن و پروژسترون و تعداد فولیکول های تخمدان در موش صحرایی، در حضور یا عدم حضور آگونیست و آنتاگونیست دوپامین بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی مدل حیوانی، تعداد ۳۵ سر موش صحرایی ماده به ۷ گروه تقسیم شدند و به ترتیب نرمال سالین(داخل صفاقی)، متوکلوپرامید(۹۰ mg/kg داخل صفاقی)، بروموکریپتین(۴mg/kg زیرجلدی)، متوکلوپرامید+بروموکریپتین، متوکلوپرامید+زیره(۴mg/kg خوراکی)، زیره، بروموکریپتین+زیره به مدت ۱۰ روز دریافت کردند و سپس با بیهوشی موش ها به وسیله کلروفرم، خونگیری از قلب به منظور سنجش مقادیر استروژن و پروژسترون انجام شد. سپس تخمدان ها و رحم جدا شده و وزن آن ها تعیین و تعداد فولیکول های بالغ و نابالغ بر روی تخمدان شمارش شدند.

یافته های پژوهش: متوکلوپرامید موجب کاهش غلظت استروژن و پروژسترون گردید و تجویز بروموکریپتین اثر آن را خنثی کرد. از طرفی مصرف زیره به تنهایی موجب کاهش وزن موش ها و کاهش استروژن سرم گردید. مصرف هم زمان زیره و بروموکریپتین موجب افزایش استروژن و افزایش تعداد فولیکول ها گردید.

بحث و نتیجه گیری: بنا بر این مصرف زیره می تواند اثر بروموکریپتین به عنوان آگونیست دوپامین را بر روی عملکرد تخمدان تشدید نماید.

واژه های کلیدی: استروژن، پروژسترون، بروموکریپتین، متوکلوپرامید، زیره، تخمدان، موش صحرایی

*نویسنده مسئول: گروه علوم پایه، دانشکده دام پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران-مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

Email: najafzadeh@scu.ac.ir

Copyright © 2018 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

مقدمه

از آن جایی که زیره یکی از چاشنی های غذایی تقریباً پرمصرف در کشور ما محسوب می شود و از آن به عنوان یک مکمل گیاهی در درمان چاقی و کاهش وزن استفاده می شود، شناخت مکانیسم عمل آن در ایجاد اثرات فارماکولوژیک یا عوارض و سمیت مهم به نظر می رسد با توجه به این که مطالعات کافی و همه جانبه ایی در این زمینه در دسترس نیست. به خصوص این که در منابع از خواص استروژنیک زیره ذکر شده و در مطالعات تجربی در مدل های حیوانی اثرات ضد باروری از آن در جنس نر گزارش شده است. به طوری که شریعتی و همکاران گزارش نمودند که عصاره الکلی زیره سبز باعث تضعیف عملکرد بیضه و کاهش تستوسترون و اسپرماتوژنز می شود(۱). Saxena و همکاران بیان کردند که زیره می تواند به عنوان یک ماده ضد باروری در جنس نر محسوب گردد(۲). Gupta و همکاران اظهار داشتند که زیره سبز باعث مهار اسپرماتوژنز و ناباروری می شود بدون آن که اثرات سمی ظاهری را بروز دهـد(۳). از طـرفی مطالعه ایی در مورد تاثیر زیره سبز بر عملکرد تولید مثلی در جنس ماده در دسترس نیست. با توجه به اثرات استروژنیک زیره و عوارض ناباروری در جنس نر، مطالعه حاضر بر این اساس طراحی شد که اولاً به اثر زیره بر عملکرد تخمدان از دیدگاه فیزیولوژیک بپردازد و ثانیاً در تعقیب مکانیسم عمل آن از طریق سیستم دوپامین، تغییرات بافت تخمدان در مصرف همزمان آن با یک آگونیست دوپامنیرژیک(بروموکریپتین) و آنتاگونیست دوپامنیرژیک(متوکلوپرامید) بررسی گردد. علت انتخاب سیستم دوپامین بدین منظور بوده است که دوپامین مهارکننده فیزیولوژیک شناخته شده برای ترشح پرولاکتین می باشد و به گیرنده های D2 لاکتوتروف های هیپوفیز متصل می شود که در نهایت منجر به کاهـش تولیـد و ترشـح پـرولاکتیـن می شود(۴،۵). افزایش پرولاکتین خون می تواند در ایجاد کیست تخمدانی دخالت داشته باشد و در اغلب موارد درمان هیپرپرولاکتینمی با مصرف آگونیست دوپامین انجام می شود(۶). دوپامین یا آگونیست های دوپامین نه تنها در کاهش تومورهای تخمدانی موثر می باشد، بلکه می تواند عوامل تومورزا، از جمله پروتئین کیناز را در تخمدان مهار نماید، و رگ زایی تومور را کاهش دهد(۷). برموکریپتین آگونیست دوپامین(D2 آگونیست) می باشد که در درمان گالاکتوره ناشی از هیـپرپرولاکتیـنمی استـفاده می شود(۸،۹). متوکلوپرامید آنتاگونیست گیرنده های D2 دوپامین بوده و مطالعات نشان داد که در حیوانات آزمایشگاهی از جمله موش صحرایی منجر به افزایش پرولاکتین خون می گردد(۱۰).

زیره با نام علمی Cuminum cyminum گیاه یک ساله علفی است که برگ آن به رنگ سبز تیره می باشد و در کشورهای مختلفی از جمله ایران به خصوص در استان های خراسان، اصفهان و کرمان می روید. زیره دارای تانن، روغن، رزین و اسانس می‌باشد. آلدهید کومینیک اصلی ترین و عمده ترین ترکیب موجود در اسانس زیره سبز است که حداکثر ۶۳ درصد از کل اسانس را تشکیل می دهد. مصرف زیره اثرات متفاوتی دارد، از جمله در درمان چاقی استفاده می شود به علاوه این دارو در ترکیب فرآورده شیر افزا، برای افزایش تولید شیر در زنان پس از زایمان استفاده می شود(۱۱). اسانس زیره خواص ضد باکتریایی، ضد چاقی و آنتی اکسیدان دارد(۱۲). به علاوه در مطالعات حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شده اسـت که زیره فعالیت آنتی گلایسمی دارد و می تواند عوارض دیابت را کاهش دهد(۱۳). در مطالعه بالینی نشان داده شد که زیره سبز در کاهش عوارض گوارشی به دنبال سزارین اورژانسی مشابه و حتی مـوثرتر از شـیر منـیزی می باشد(۱۴). زیره دارای خواص ضد میـکروبی هم می باشد به طوری که اسانس زیره سبز دارای عملکرد مهاری و قارچ کشـی مناسبی علیه آسپرژیلوس فومیـگاتـوس و آسپـرژیلوس پارازیتیـکوس می باشند(۱۵). بنا بر این با توجه به خواص استروژنیک زیره، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر اسانس زیره بر تغییرات عملکرد تخمدان موش صحرایی در حضور و عـدم حـضـور آگـونیـست دوپـامنیـرژیک (بروموکریپـتین) و آنـتاگونیسـت دوپامنـیرژیک (متوکلوپـرامید) جهـت شنـاخت بیـشتر اثر آن می باشد.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی مدل حیوانی، تعداد ۳۵ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار، بالغ و محدوده وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم(در هر گروه ۵ سر) استفاده شد. این موش ها در ۷ گروه به ترتیب زیر داروها را دریافت کردند: نرمال سالین(گروه شاهد)، متوکلوپرامید به میزان ۹۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی به مدت ۱۰ روز(۱۰)، بروموکریپتین را به میزان ۴ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر جلدی به مدت ۱۰ روز(۲)، ابتدا متوکلوپرامید به مدت ۱۰ روز و سپس بروموکریپتین به مدت ۱۰ روز، ابتدا متوکلوپرامید و سپس اسانس زیره با دوز ۴ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی به مدت ۱۰ روز(۱۴،۱۵)، اسانس زیره به مدت ۱۰ روز و گروه آخر اسانس زیره و بروموکریپتین را به صورت همزمان به مدت ۱۰ روز دریافت کردند. لازم به ذکر است که موش ها در یک سن بوده و با نگهداری به مدت یک ماه در یک شرایط و در کنار همدیگر دارای سیکل جنسی مشابه بوده اند و همزمانی سیکلی داشته اند و شروع و خاتمه کار تمامی گروه ها همزمان بوده و شرایط یکسان داشته اند.

در روز یازدهم موش ها به وسیله کلروفرم بیهوش شدند و خونگیری از قلب انجام شد و با ادامه بیهوشی موش ها آسان کشی شدند و تخمدان ها و رحم جدا گردید و وزن آن ها تعیین و تعداد فولیکول های بالغ و نابالغ(بر اساس اندازه فولیکول و شکل ظاهری انجام شد(شکل شماره ۱) به طوری که فولیکول بالغ بزرگ و پر از مایع فولیکولی بوده است) بر روی تخمدان شمارش شدند و در سرم مقدار استروژن و پروژسترون اندازه گیری شد. برای اندازه گیری استروژن و پروژسترون از کیت الایزا(ایده آل تشخیص آتیه، ایران) استفاده شد. لازم به ذکر است که از اسانس زیره تهیه شده در شرکت باریج اسانس کاشان استفاده شد که این اسانس بر اساس وجود ۱۵/۵-۷ میلی گرم کومین آلدئید در هر میلی لیتر استانداردسازی شده است.

نتایج به دست آمده از گروه های مختلف آزمایشی از نظر آماری و به کمک نرم افزار SPSS و تست آنالیز واریانس و پس آزمون LSD مقایسه و ارزیابی شد. تفاوت میانگین ها با $P\leq0.05$ معنی دار تلقی شد. نتایج به صورت میانگین±خطای استاندارد و در قالب جدول و نمودار ارائه شدند.

یافته های پژوهش

در مطاله حاضر با تجویز داروهای اسانس زیره، متوکلوپرامید، بروموکریپتین در گروه های مختلف در مدت ده روز مشاهده شد که زیره به طور معنی داری موجب کاهش وزن موش های این گروه نسبت به گروه های متوکلوپرامید، بروموکریپتین، ترکیب متوکلوپرامید با بروموکریپتین و متوکلوپرامید به همراه زیره گردید($P\leq0.046$). ولی میانگین وزن موش های گروه کنترل با گروه دریافت کننده زیره به تنهایی و زیره به همراه بروموکریپتین از نظر آماری تفاوت نداشت($P\leq0.05$). هم چنین مشاهده شد که ترکیب متوکلوپرامید با بروموکریپتین(گروه چهارم) توانست میانگین وزن موش ها را نسبت به گروه کنترل(گروه اول) به صورت معنی داری افزایش دهد($P=0.013$). میانگین±خطای استاندارد وزن موش ها در گروه های مختلف در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در بررسی تعیین وزن رحم موش ها مشاهده شد که تفاوت معنی داری در میانگین وزن رحم موش ها وجود ندارد($P>0.05$). هم چنین در بررسی نسبت وزن رحم و تخمدان به وزن موش ها در گروه های مختلف اختلاف معنی داری مشاهده نشد($P>0.05$). بررسی وزن تخمدان ها در موش ها نشان داد که میانگین وزن تخمدان چپ در گروه شاهد نسبت به گروه متوکلوپرامید به تنهایی($P=0.047$) و گروه متوکلوپرامید به همراه زیره($P\leq0.013$) بیشتر بوده و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بوده است ولی در سایر گروه ها تفاوت معنی داری مشاهده نشد. هم چنین میانگین وزن تخمدان راست بین گروه کنترل با متوکلوپرامید($P=0.004$) و گروه کنترل با گروه دریافت کننده متوکلوپرامید به همراه زیره($P=0.015$) متفاوت بوده که در گروه کنترل بیشتر از دو گروه فوق بوده است. به علاوه میانگین وزن تخمدان راست در موش های گروه دریافت کننده بروموکریپتین($P=0.028$) و دریافت کننده متوکلوپرامید به همراه بروموکریپتین($P=0.023$) نسبت

به گروه دریافت کننده متوکلوپرامید به تنهایی افـزایش معنی داری داشته است. تفاوت آماری بین میانگین وزن تخمدان راست در سایر گروه هـا مشـاهده نشـد(جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱. میانگین±خطای استاندارد وزن موش ها، وزن رحم و وزن تخمدان ها در گروه های مختلف. حروف نامتشابه بیانگر تفاوت معنی دار با $P<0.05$ است.

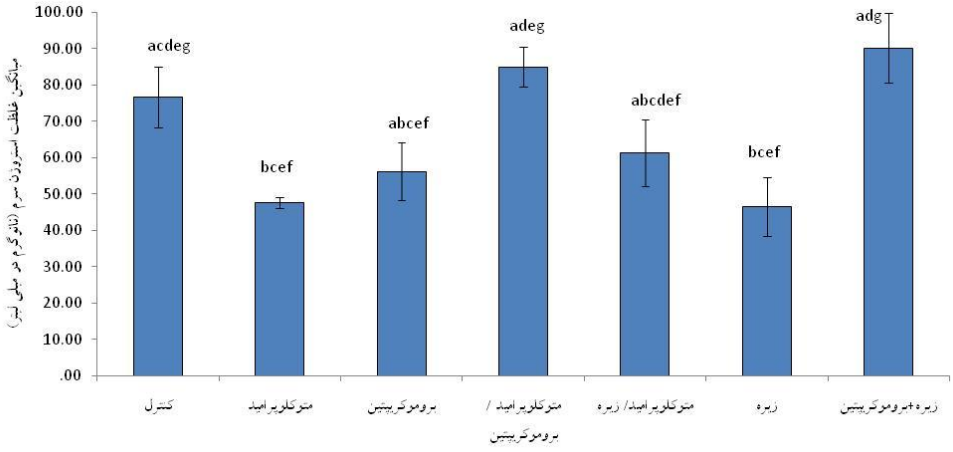
گروه ها	وزن موش(گرم)	وزن رحم(گرم)	وزن تخمدان چپ(گرم)	وزن تخمدان راست(گرم)
کنترل	۱۹۲/۵۸۴±۶/۸۷۶ ac	۰/۵۹۴±۰/۰۷۰ a	۰/۰۸۶±۰/۰۰۶ a	۰/۰۷۶±۰/۰۰۶ a
متوکلوپرامید	۲۰۳/۱۷۰±۳/۸۹۹ bc	۰/۵۹۸±۰/۰۹۰ a	۰/۰۵۸±۰/۰۱۴ b	۰/۰۴۶±۰/۰۰۹ b
بروموکریپتین	۲۰۶/۳۳۰±۴/۳۱۱ bc	۰/۷۰۷±۰/۱۴۹ a	۰/۰۷۲±۰/۰۰۵ ab	۰/۰۶۸±۰/۰۰۳ ac
متوکلوپرامید/بروموکریپتین	۲۱۳/۱۱۰±۶/۵۲۶b	۰/۷۷۲±۰/۰۸۳ a	۰/۰۷۰±۰/۰۰۵ ab	۰/۰۷۰±۰/۰۰۸ ac
متوکلوپرامید/ زیره	۲۰۷/۴۴۵±۷/۳۱۶ bc	۰/۶۰۷±۰/۰۲۹ a	۰/۰۵۰±۰/۰۱۲ b	۰/۰۵۱±۰/۰۰۴ bc
زیره	۱۸۶/۱۱۲±۴/۲۸۵ a	۰/۵۵۰±۰/۰۶۰ a	۰/۰۶۰±۰/۰۱۰ ab	۰/۰۶۳±۰/۰۰۸ abc
زیره+ بروموکریپتین	۱۹۶/۶۱۶±۳/۳۵۹ abc	۰/۵۱۴±۰/۰۴۲ a	۰/۰۶۵±۰/۰۰۸ ab	۰/۰۶۰±۰/۰۰۲ abc

در مجموع بررسی تعداد کل فولیکول ها در هـر دو تخمدان، مشاهده گردید که بیشـترین تعـداد فولیکـول هـای بـالغ در گـروه هفتم(زیره+بروموکریپتین)(شـکل شـماره ۱) و کمتـرین فولیکـول بـالغ در گـروه کنتـرل شمارش گردید. به طوری که میـانگین فولیکـول هـای بالغ در هر دو تخمدان گروه هفـت بـا سـایر گـروه هـا تفاوت معنی دار است($P\leq0.015$). هم چنـین میـانگین تعداد فولیکول های بالغ در گروه کنترل نسبت به سـایر گروه ها کمتر بوده و با همه گروه ها به جز گروه ها به جز گروه دوم(دریافـت کننـده متوکلوپرامیـد) تفـــاوت معنی داری داشت($P\leq0.048$). در شمارش تعـداد کـل فولیکول های نابالغ مشاهده شـد کـه بیشـترین تعـداد فولیکول نابالغ در گـروه پـنجم و هفـتم و کمتـرین در گروه دوم شـمارش گردیـد(نمودار شـماره ۱). میـانگین پارامتر فـــوق در گـــروه پنج و هفت نسـبت بـه سـایر گروه ها از نظر آماری معنـی دار بـود ولـی بـین گـروه پنجم و هفتم تفاوت آماری وجود نداشت در حـالی کـه اختلاف معنی داری بین گروه های یک، دو، سه، چهـار و شش مشاهده نگردید.

شکل شماره ۱. تصویر سمت راست از گروه دریافت کننده زیره به همراه بروموکریپتین بوده و تصویر سمت چپ از گروه دریافت کننده زیره به همراه متوکلوپروماید است.

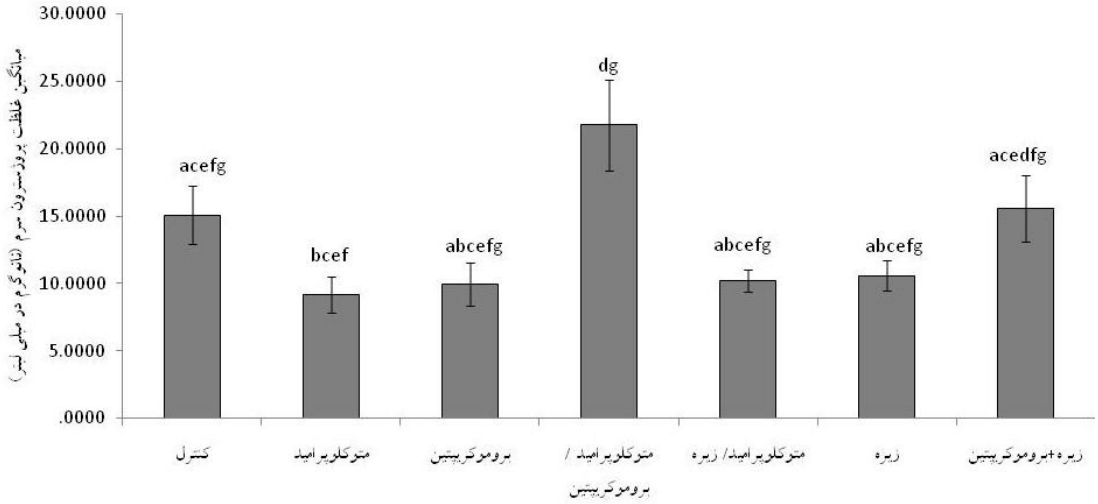
نمودار شماره ۱. میانگین±خطای استاندارد تعداد کل فولیکول های تخمدان های چپ و راست.
حروف نامتشابه بیانگر اختلاف معنی دار با $P\leq0.05$ در بین گروه ها است(n=5).

نتایج مربوط به تعیین غلظت استروژن سرم نشان داد که بیشترین مقدار استروژن در گروه هفتم(دریافت کننده زیره به همراه بروموکریپتین) اندازه گیری شد(۹/۶۳±۹۰/۲۵ پیکوگرم در میلی لیتر). میانگین غلظت استروژن در گروه هفتم نسبت به گروه دوم، سوم، پنجم و ششم از نظر آماری معنی دار بود($P\leq0.022$). تجویز متوکلوپرامید سطح استروژن را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کاهش داد($P=0.026$). در حالی که تجویز متوکلوپرامید به همراه بروموکریپتین از این کاهش جلوگیری کرده و غلظت استروژن را در سطح گروه کنترل نگه داشته است. هم چنین تجویز زیره به تنهایی غلظت استروژن را به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش داده است($P=0.018$). به علاوه تفاوت معنی داری بین گروه کنترل و گروه دریافت کننده متوکلوپرامید به همراه زیره در مقادیر سرمی استروژن مشاهده نشد(نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲. میانگین±خطای استاندارد غلظت استروژن سرم موش در گروه های مختلف.
حروف نامتشابه بیانگر اختلاف معنی دار با $P\leq0.05$ در بین گروه ها است(n=5).

نتایج بررسی پروژسترون در سرم نشان داد که تجویز متوکلوپرامید به تنهایی نسبت به گروه کنترل غلظت پروژسترون سرم را کاهش داده(P=0.05) در حالی که مصرف متوکلوپرامید به همراه بروموکریپتین نه تنها از کاهش پروژسترون جلوگیری کرده حتی غلظت آن را به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش داد(P=0.028). اما مصرف متوکلوپرامید به همراه زیره غلظت پروژسترون را نسبت به گروه دریافت کننده متوکلوپرامید به همراه بروموکریپتین کاهش معنی داری داد(P=0.001). به علاوه مصرف زیره به تنهایی غلظت پروژسترون را کاهش داد ولی فقط با گروه چهارم این کاهش اختلاف معنی داری داشت(P=0.001). تجویز زیره با بروموکریپتین بر غلظت پروژسترون تاثیر معنی داری نسبت به سایر گروه ها به جز گروه دوم نداشت اما غلظت پروژسترون در این گروه در مقایسه با گروه دوم(دریافت کننده متوکلوپرامید به تنهایی) افزایش یافت(P=0.042)(نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳. میانگین±خطای استاندارد غلظت پروژسترون سرم موش در گروه های مختلف.
حروف نامتشابه بیانگر اختلاف معنی دار با P≤0.05 در بین گروه ها است(n=5).

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر مشاهده گردید که مصرف متوکلوپرامید به تنهایی به عنوان آنتاگونیست دوپامین توانست وزن تخمدان موش ها و غلظت استروژن و پروژسترون سرم را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کاهش دهد به نظر می رسد که متوکلوپرامید با تغییر در محورهیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان، عملکرد سلول های تخمدان را تغییر می دهد. در مطالعه Li و همکاران مصرف متوکلوپرامید موجب افزایش پرولاکتین و کاهش استروژن، پروژسترون، LH و FSH در موش های صحرایی شد. متوکلوپرامید با افزایش پرولاکتین می تواند ایجاد کیست نماید(۱۸). بنا بر این نتیجه مطالعه ما با تغییر غلظت استروژن و پروژسترون مطالعه فوق هم خوانی دارد. سولپراید (آنتاگونیست دوپامین) موجب هایپرپرولاکتینمی می شود که این عمل را از طریق تغییردر هورمون های تولید مثلی از جمله پرولاکتین، استروژن، LH و FSH انجام می دهد(۱۹). نتیجه مطالعه حاضر با مطالعه فوق همسو می باشد.

در مطالعه حاضر بروموکریپتین به تنهایی تاثیر معنی داری بر روی وزن تخمدان و رحم، غلظت استروژن و پروژسترون و تعداد فولیکول ها نداشته است. اما مصرف بروموکریپتین به همراه متوکلوپرامید توانست اثر متوکلوپرامید بر روی کاهش وزن را خنثی

نماید و حتی نسبت به گروه کنترل افزایش دهد. هم چنین اثر متوکلوپرامید بر روی غلظت استروژن و پروژسترون خنثی نماید و باعث افزایش غلظت این دو هورمون در سرم گردد به طوری که در مورد استروژن نسبت به گروه متوکلوپرامید به تنهایی و در مورد پروژسترون نسبت به گروه متوکلوپرامید به تنهایی و گروه کنترل افزایش معنی دار مشاهده شد.

از آن جایی که بروموکریپتین آگونیست گیرنده دوپامین می باشد، همانند دوپامین باعث کاهش ترشح پرولاکتین می شود و اثر پرولاکتین در ایجاد عملکرد تخمدان را خنثی می کند. در مطالعه Li و همکاران(۲۰۱۵) بروموکریپتین در موش های ماده موجب حفظ پرولاکتین در محدوده گروه شاهد شده ولی با اثر متوکلوپرامید که همان افزایش پرولاکتین است مقابله کرد(۱۸). نتیجه مطالعه فوق با مطالعه ما هم خوانی دارد.

بروموکریپتین به تنهایی یا در ترکیب با گـــلیپزاید می تواند هایپرگلایسمی را درمان کند که این خاصیت، می تواند در افراد چاق یا دیابتی در کاهش اختلالات اندوکرینی، از جمله کیست فولیکولی مفید باشد(۲۰). هم چنین شیوع و شدت سندرم پرتحرکی تخمدان (Ovarian hyperstimulation syndrome) در انسان با تجویز بروموکریپتین به طور قابل ملاحظه ای کاهش یافت(۲۱). در بیماران دچار گالاکتوره ایدیوپاتیک مصرف بروموکریپتین می تواند مقدار پرولاکتین را به سطح نرمال برگرداند و در درمان این عارضه مفید باشد(۲۲). Hamid و همکاران نشان دادند که بروموکریپتین با اثر بر مقادیر پلاسمایی پرولاکتین در موش های صحرایی نر، باعث تغییراتی در پارامترهای باروری در موش می شود(۲۳). هم چنین آگونیست دوپامین و بروموکریپتین می توانند از هایپرپرولاکتینمی در موش ترانسژنیک جلوگیری نمایند(۲۴).

مصرف زیره به تنهایی موجب کـــاهش وزن موش ها گردید و هم چنین میزان استروژن سرم نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش داد. در حالی که مصرف متوکلوپرامید به همراه زیره موجب کاهش وزن تخمدان ها نسبت به گروه کنترل و افزایش فولیکول های نابالغ در مقایسه با گروه کنترل گردید. به علاوه مصرف زیره هم زمان با برموکریپتین اثرات بسیار زیادی بر فاکتورهای ارزیابی شده داشته است که شامل کاهش وزن رحم نسبت به گروه متوکلوپرامید به همراه بروموکریپتین، افزایش تعداد فولیکول ها بالغ و نابالغ به سایر گروه ها، افزایش استروژن در مقایسه با زیره به تنهایی و افزایش پروژسترون در مقایسه با متوکلوپرامید به تنهایی گردید.

در مطالعه ایی نشان داده شد که زیره تاثیری بر وزن موش ها نداشته اما موجب تغییراتی در اسپرماتوژنز شامل کاهش معنی داری در تعداد اسپرماتیت ها و اسپرماتوسیت های اولیه و ثانویه شد. هم چنین تعداد سلول های سرتولی و سلول های بالغ لیدیگ و مقدار تستوسترون کاهش یافت و تغییر در حرکت اسپرم، تراکم و مورفولوژی آن ها منجر با ناباروری گردید(۲). در مطالعه مشابهی Gupta و همکاران مشاهده کردند که عصاره متانولی بر وزن موش های صحرایی نر تاثیر نداشته اما وزن بیضه ها، اپی دیدیم و وزیکول سیمینال و پروستات شکمی را به طور معنی داری کاهش داد و کاهش باروری حدود ۷۰ درصد بود. به علاوه مقادیر هورمون های جنسی و تعداد سلول های بیضه کاهش یافت(۳). به نظر می رسد که زیره با خواص استروژنیک و احتمالاً افزایش پرولاکتین بر روی سیستم تولیدمثلی تاثیر گذارد. به خصوص در ایجاد کیست تخمدانی موجب کاهش میزان باروری شود که احتمالاً از طریق گیرنده های دوپامین و یا تقویت عمل دوپامین عمل می کند. اثرات مشابه با برخی گیاهان دیگر نیز گزارش شده است به طوری که Wang و همکاران بیان کردند که عصاره آبی گیاه Fructus Hordei germinatus اثر آنتی هیپرپرولاکتینمی دارد که این اثر را از طریق گیرنده های دوپامینی انجام می دهد(۱۰).

مطالعه حاضر نشان داد که متوکلوپرامید موجب کاهش غلظت استروژن و پروژسترون می گردد و تجویز بروموکریپتین می تواند اثر آن را خنثی نماید. از طرفی مصرف زیره به تنهایی موجب کـــاهش وزن موش ها و کاهش استروژن سرم گردید. مصرف هم زمان زیره و بروموکریپتین موجب افزایش استروژن و افزایش تعداد فولیکول ها گردید. بنا بر این مصرف زیره

هم زمـــان با یک آگـــونیست دوپامین می تواند باعث تحریک رشد فولیـــکولی گـــردد که احتمالاً به خـــواص فیتواستـــروژنیـــک زیره مـــربـــوط می باشد.

سپاسگزاری

از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز برای تامین اعتبار مالی این مطالعه تقـــدیر و تـــشکر می شود.

References

1.Shariaty M, Mokhtary M, Shahidian SH. Effect of alcoholic extract of Cuminum cyminum on testosterone and its anti infertility in adult male wistar rats. J Med Sci Zanjan Uni2005; 13:8-13.

2.Saxena P, Gupta R, Gupta RS. Contraceptive studies of isolated fraction of Cuminum cyminum in male albino Rats. Nat Prod Res 2015; 29:2328-31.

3.Gupta RS, Saxena P, Gupta R, Kachhawa JB. Evaluation of reversible contraceptive of Cuminum Cyminum in male albino rats. Contracep 2011;84:98-107.

4.Asa SL, Kelly MA, Grandy DK, Low ML. Pituitary lactotroph adenomas develop after prolonged lactotroph hyperplasia in dopamine D2 receptor-deficient mice. Endocrin 1999; 140:5348-55.

5.Benjonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin inhibitor. Endocr Rev 2001;22:724-63.

6.Sarkar DK, Chaturvedi K, Oomizu S , Boyadjieva NI, Chen CP. Dopamine dopamine D2 receptor short isoform transforming growth factor (TGF)-β1, and TGF-β Type II receptor interact to inhibit the growth of pituitary lactotropes. Endocrin 2005; 146: 4179-88.

7.Morenosmith M, Lee SJ, Lu C, Nagaraja AS, He G, Rupaimoole R, et al. Biologic effects of dopamine on tumor vasculature in ovarian carcinoma. Neoplasia 2013;15: 502-10.

8.Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. New England J Med 1994; 331:904-9.

9.Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medicstojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. Eur J Endocrinol 2002; 147:77-84.

10.Wang X, Ma L, Zhang E, Zou Jl, Guo H, Peng SW, Wu J. Water extract of fructus hordei germinatus shows antihyperprolactinemia activity via dopamine D2 receptor. Evid Based Comp Alt Medh2014; 2014: 579054.

11.Shahraz S, Ghaziani T, Ansari SH. A comprehensive textbook of drug information. 3th ed. Teimurzade Publhcation. 2002; P.771-2.

12.Hajlaoui H, Mighri H, Noumi E, Snoussi M, Trabelsi N, Ksouri R, et al. Chemical composition and biological activities of Tunisian Cuminum cyminum L. essential oil: A high effectiveness against Vibrio spp. strains. Food Chem Toxicol 2010;48:2186-92

13.Jagtap AG, Patil PB. Antihyperglycemic activity and inhibition of advanced glycation end product formation by Cuminum cyminum in Streptozotocin induced diabetic Rats. Food Chem Toxicol 2010; 48:2030-6.

14.Sakhavar N, Mirteimoori M. [Comparison of Cuminum cyminum with milk of magnesia in prevention of gastrointestinal discomforts after]. JBUMS 2009; 10:42-48. (Persian)

15.Minooeianhaghighi M, Khosravi A. [Inhibition and destruction effects of Cuminum cyminum, Ziziphora clinopodioides and Cigella sativa essences on Aspergillus cells]. JBUMS 2013; 15:25-35. (Persian)

16.Mohitiardekani J, Akbarian Z, Nazarian A. Effects of Cumin cyminum oil on serum glucose and lipid levels of rats. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2012; 19: 387-97.

17.Dhandapani S, Subramanian VR, Rajagopal S, Namasivayam N. Hypolipidemic effect of Cuminum cyminum L. on alloxan induced diabetic rats. Pharmacol Res 2002; 46:251-5.

18.Li Mx, Liu H, Li Y,Wang F, Zhang P, Zang P. Anti hyperprolactinemic effect of

formula malt decoction, a Chinese herbal cocktail. Trop J Pharm Res 2015; 14: 263-9
19.Mostafapour S, Zare S, Sadrkhanlou RA, Ahmadi A, Razi M. Sulpiride induced hyperprolactinemia in mature female Rats evidence for alterations in the reproductive system, pituitary and ovarian hormones. Int J Fertil Steril 2014; 8:193-206.
20.Kumar VSH, Aithal S, Baleed SR, Patil UN. Bromocriptine a dopamine receptor agonist used alone and in combination with glipizide in sub therapeutic doses to ameliorate hyperglycaemia. J Clin Diagn Res 2013;7:1904-7.
21.Sherwal V, Malik S, Bhatia V. Effect of bromocriptine on the severity of ovarian hyperstimulation syndrome and outcome in high responders undergoing assisted reproduction. J Hum Reprod Sci 2010;3:85-90.
22.Barooti S, Blash F, Mahmdy M, Valayi N. Comparison effect of gabergolin and bromocriptne on iodipatic threatment for 12 weeks. J Shahid Beheshti Med Sci Uni2006; 52: 241-51.
23.Hamid Q, Hamid S, Minhas LA, Gul A. Influence of cimetidine and bromocriptine on prolactin levels in Rat fertility. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2009;1:33-40
24.Ratner LD, Gonzalez B, Ahtiainen P, Di Giorgio NP, Poutanen M, Calandra RS, et al. Short term pharmacological suppression of the hyperprolactinemia of infertile hCG-overproducing female mice persistently restores their fertility. Endocrin 2012;153:5980-92.

The Effect of Cuminum cyminum Essence on Rat Ovary Function after Dopaminergic Agonist and Antagonist Administration

Bina L[1], Najafzadevarzi H[1,2], Fatemitabatabae R[1]

(Received: June 1, 2016 Accepted: November 27, 2016)

Abstract

Introduction: Considering the application of medicinal plants in treatment of endocrine diseases including ovarian function and also regarding the estrogenic properties of cumin (Cuminum cyminum), the present study aimed at evaluating the effect of cumin essence on oestrogen, progesterone, and ovarian follicles changes in rat at present and absent of dopaminergic agonist and antagonist.

Materials & methods: In this experimental and animal model study, 35 female rats were divided into 7 groups and received normal saline (IP), Metoclopramide (90mg/kg-IP), Bromocriptin (4mg/kg-SC), Metoclopramide and Bromocriptin, Metoclopramide and cumin (4mg/kg-PO), cumin, Bromocriptin, and cumin for 10 days. Then, the rats were anesthetised with chloroform and the blood collected from heart for oestrogen and progesterone measurement. Ovaries and uterines were removed and weighted. Number of immature and mature follicles was counted.

Findings: Present study showed the metoclopramide decreases oestrogen and progesterone concentration and bromocriptin administration can reverse its effect. On the other hand, cumin administration decreased weight of rat and serum oestrogen concentration. Co-administration of cumin and bromocriptin increased oestrogen concentration and number of follicular.

Discussion & conclusions: Cumin usage can accelerate the effect of bromocriptin as a dopaminergic on ovarian function.

Keywords: Oestrogen, Progesterone, Bromocriptin, Metoclopramide, Cuminum cyminum, Ovary, Rat

1. Depat of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
2. Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
**Corresponding author Email: najafzadeh@scu.ac.ir*