

اثرات حاد و مزمن عصاره آبی گیاه کما (Ferula persica) بر فشار خون طبیعی در موش صحرایی

محبوبه قنبری^۱ (M.Sc)، مهدی زاهدی خراسانی^{۲*} (Ph.D)، عابدین وکیلی^۱ (Ph.D)، عباسعلی طاهریان^۱ (M.D)، حمیدرضا ثامنی^۱ (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات و بخش فیزیولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی گروه علوم تشریح

چکیده

سابقه و هدف: گیاه کما (Ferula persica) در طب سنتی به عنوان پایین‌آورنده فشار خون استفاده می‌شود، با این وجود اثر آن در طب مدرن مشخص نیست. لذا هدف این مطالعه بررسی اثرات حاد و مزمن عصاره آبی گیاه کما بر فشار خون طبیعی موش صحرایی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (۲۵۰-۳۰۰ gr) به‌طور تصادفی به چهار گروه حاد تقسیم شدند. موش‌ها توسط پنتوباربیتال سدیم بی‌هوش و شریان و ورید رانی به ترتیب برای ثبت فشار خون و تزریق عصاره آبی کما و یا حلال آن کانول گذاری شد. برای ارزیابی اثرات مزمن عصاره گیاه، در دو گروه موش صحرایی (n=6) عصاره آبی کما (۳۰ mg/kg/day) یا حلال آن به مدت یک ماه به صورت خوراکی تجویز شد. در این گروه فشار خون سیستولی در شروع و در انتهای آزمایش از طریق دم به روش غیرتھاجمی ثبت گردید.

یافته‌ها: تجویز داخل وریدی عصاره آبی کما با دوزهای ۶۰، ۳۰ و ۱۵ mg/kg تجویز مزمن خوراکی عصاره به مدت یک ماه ۴۲٪، ۳۲٪ و ۵.۵٪ در موش‌های صحرایی بی‌هوش کاهش داد (p<0.001). تجویز حاد و مزمن عصاره اثری بر ضربان قلب نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان داد تزریق وریدی عصاره آبی کما فشار خون را کاهش می‌دهد. لذا شناسایی اجزای گیاه و مصرف آن در بیماران هیپرتانسیو پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: گیاه کما، فشار خون ، موش‌های صحرایی

مختلف در سراسر آسیا و ایران است [۳]. در طب سنتی از صمغ و رزین این گیاه به عنوان خلط‌آور، ضدسیام، ضدنفخ، ملین، رفع سوء‌هاضمه همراه با نفخ و بیوست، بیماری‌های با منشاء عصبی، صرع و دردهای مختلف به ویژه در مفاصل استفاده می‌شود [۵,۴]. علاوه بر این در تحقیقات جدید اثرات دیگری از گیاه کما مشاهده شده است، که می‌توان به اثرات کاهش دهنده عوارض مورفين [۶]، خاصیت ضدمیکروبی [۸,۷]، ضدتوموری [۲۰,۹] و هیپوگلیسیمیک [۱۰] اشاره

مقدمه

هیپرتانسیون یک بیماری مشترک پیش‌رونده و عامل ایجاد اختلالات قلبی-عروقی است که ۲۵٪ مردم جهان را گرفتار نموده است [۱]. درمان‌های جانبی از جمله گیاه درمانی به عنوان یک روش موثر در کاهش تعداد روزافزون افراد مبتلا به هیپرتانسیون پیشنهاد شده است [۲]. یکی از گیاهان مورد استفاده در طب سنتی گیاه کما یا سکینج با نام علمی Ferula persica متعلق به خانواده چتریان با ۱۵۰ گونه

برای تزریق عصاره آبی کما کانول گذاری شده و پس از تشییت شدن فشار خون شریانی عصاره آبی گیاه به صورت داخل وریدی تزریق گردید.

در مرحله دوم برای ارزیابی اثر مزمن عصاره آبی کما بر فشار خون از ۱۲ سر موش صحرایی استفاده شد. در گروه کنترل ($n=6$) آب معمولی و در گروه درمان ($n=6$) عصاره آبی کما با دوز 30 mg/kg/day ۳۰ داخل آب خوراکی به مدت یک ماه به صورت خوراکی تجویز شد. در این گروه‌ها فشار خون سیستولی در شروع و در انتهای آزمایش از طریق دم ثبت شد. روش جراحی، کانول گذاری و ثبت فشار خون شریانی. برای ثبت فشار خون و تزریق دارو در گروه‌های حاد، حیوانات توسط پنتوباربیتال سدیم (80 mg/kg, ip) بی‌هوش و بر روی واحد کنترل دما (مدل نارکو) قرار می‌گرفت. در ناحیه کشاله ران و به موازات مسیر شریانی برشی به طول ۲ سانتی‌متر ایجاد و بافت‌های پیوندی، شریان و ورید رانی از هم مجزا می‌شد. سپس کانول گذاری با استفاده از کانول حاوی سالین هپارینه، PE-1000 و فیزیوگراف مدل نارکو (ساخت آمریکا) متصل و فشار شریانی سیستولی، دیاستولی و تعداد ضربان قلب ثبت می‌شد. وریدی رانی نیز برای تزریق عصاره کانول گذاری گردید.

در مرحله دوم آزمایش، با توجه به این‌که عصاره گیاه به صورت خوراکی به آب مصرفی اضافه می‌شد و برای مدت یک ماه حیوان نگه داشته می‌شد، امکان جراحی و ثبت مستقیم فشار خون شریانی وجود نداشت. لذا در این حیوانات، فشار خون سیستولی در حالت هوش‌یاری و با استفاده از روش غیرتھاجمی و با کمک دستگاه Power lab (ساخت استرالیا) از طریق دم در روز اول و سی ام آزمایش اندازه‌گیری و ثبت شد.

روش تجزیه و تحلیل آماری. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار استاندارد ($SEM \pm Mean$) ارائه شده و در صورتی که $P < 0.05$ بود اختلاف بین گروه‌ها معنی‌دار تلقی می‌شد. با توجه به توزیع نرمال داده‌ها، برای مقایسه بین

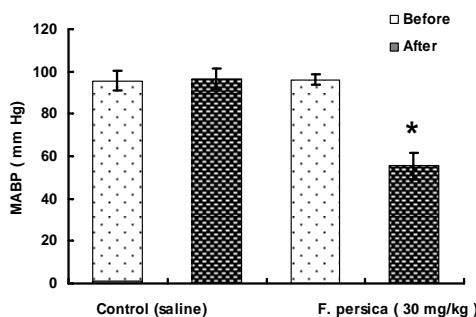
نمود. این گیاه در منطقه سمنان با نام محلی متکا است که به صورت خوراکی برای کاهش فشار خون استفاده می‌شود، ولی مستندات علمی در این مورد وجود ندارد. لذا این تحقیق با هدف بررسی اثرات حاد (وریدی) و مزمن (خوراکی) عصاره آبی گیاه کما در موش‌های صحرایی با فشار خون طبیعی انجام شد.

مواد و روش‌ها

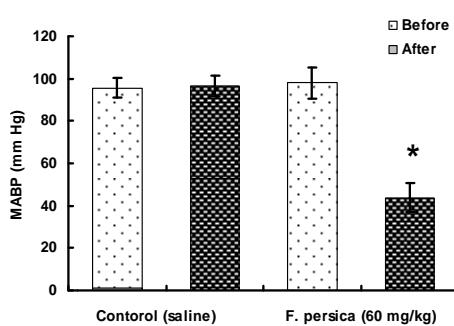
این تحقیق مطابق پروتکل کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت. در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ($250-300 \text{ gr}$) استفاده شد که در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا در حیوان‌خانه مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان نگهداری می‌شدند.

روش تهیه عصاره آبی گیاه کما گیاه کما در فصل بهار از منطقه شهریزاد شهر سمنان تهیه و پس از تایید و شناسایی توسط کارشناس مرکز تحقیقات علمی و کاربردی جهاد کشاورزی استان سمنان، به روش سوکسله و در بخش بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان عصاره‌گیری شد. برای این منظور ابتدا بخش‌های هوایی گیاه (شامل ساقه، برگ و گل) در سایه خشک و سپس آسیاب گردید و پودر خشک آن تهیه شد. 50 g از پودر گیاه با 500 میلی لیتر آب مقطّر مخلوط شده و به وسیله دستگاه سوکسیله و به روش نقطیز مکرر در مدت زمان ۱۲ ساعت عصاره‌گیری شد. سپس بر اساس نیاز غلظت مورد نظر از عصاره تهیه شد.

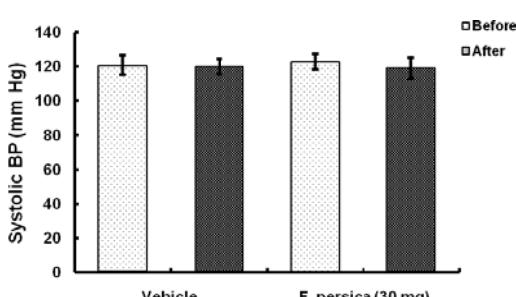
مراحل و گروه‌های آزمایش به‌طور کلی آزمایشات در دو مرحله انجام شد. در مرحله اول برای بررسی اثرات حاد عصاره آبی کما بر فشار خون شریانی، تعداد ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به چهار گروه ۷ تایی تقسیم شدند. در گروه اول سالین به عنوان حلال عصاره و در گروه‌های دوم، سوم و چهارم عصاره آبی کما به ترتیب با دوز های $30, 60 \text{ mg/kg}$ و 15 به صورت داخل وریدی تزریق شد. در این گروه‌ها شریان رانی جهت ثبت فشار خون و ورید رانی



شكل ۲. اثر عصاره آبی گیاه کما (F. persica) (با دوز ۳۰ میلی گرم و حلال آن بر فشار خون متوسط شریانی (MABP) در موش‌های صحرایی (* p <0.01)



شكل ۳. اثر عصاره آبی گیاه کما (F. persica) (با دوز ۶۰ میلی گرم و حلال آن بر فشار خون متوسط شریانی (MABP) در موش‌های صحرایی (* p <0.01)



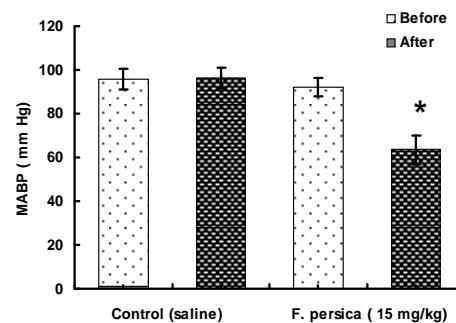
شكل ۴. اثر تجویز مزمن و خوراکی (یک ماه) عصاره آبی (BP) گیاه کما (F. persica) (30mg/kg) یا حلال آن بر فشارخون (BP) سیستولی موش‌های صحرایی به هوش.

گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و روش-Holm- Post-hoc analysis به عنوان Sidak method استفاده گردید. از نرم‌افزار SigmaStat 3.0, Jandel Scientific, Erkrath (SigmaStat 3.0, Jandel Scientific, Erkrath Germany) برای آنالیز نتایج استفاده شد.

نتایج

تأثیر تزریق وریدی عصاره آبی کما (حاد) در دوزهای مختلف بر فشار خون شریانی. تجویز داخل وریدی عصاره آبی کما با دوزهای ۳۰، ۶۰ و ۱۵ باعث کاهش فشار خون متوسط شریانی در مقایسه با گروه کنترل شد، (P<0.001)، شکل‌های ۱ تا ۳). مقدار کاهش در سه دوز ۱۵، ۳۰ و ۶۰ به ترتیب ۱٪، ۳۱٪ و ۴۲٪ در مقایسه با فشار خون پایه بود که فقط بین دوز ۶۰ و ۱۵ اختلاف معنی‌دار (p<0.05) وجود دارد. تزریق وریدی عصاره آبی گیاه کما اثر معنی‌داری بر ضربان قلب موش‌های صحرایی در مقایسه با گروه کنترل نداشت.

تأثیر مصرف خوراکی طولانی مدت (مزمن) عصاره آبی کما بر فشار خون شریانی. مصرف خوراکی عصاره آبی کما با دوز ۳۰ mg/kg به مدت یک ماه اثر معنی‌داری بر فشار خون سیستولی در مقایسه با گروه کنترل نداشت (شکل ۴).



شكل ۱. اثر عصاره آبی گیاه کما (F. persica) (با دوز ۱۵ میلی گرم و حلال آن بر فشار خون متوسط شریانی (MABP) در موش‌های صحرایی (* p <0.01)

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج ما نشان داد تزریق وریدی عصاره آبی کما موجب کاهش فشار خون متوسط شریانی در موش‌های صحرایی

آنژیم تبدیل‌کننده آنزیوتانسین (ACE) جزء کلیدی سیستم رنین آنزیوتانسین آلدosteron و تنظیم‌کننده فشار خون است، چنان‌چه افزایش غیرمعمول بیان این سیستم موجب هیپرتانسیون می‌شود. مهارکننده‌های ACE یک هدف عمده کنترل فشار خون می‌باشد. یک ترکیب گیاهی بنام فلاونوئیدها در شرایط *in vitro* موجب مهار ACE می‌شوند [۱۹]. مطالعه بیوشیمیایی ترکیبات گیاهان جنس *Ferula* نشان می‌دهد این گیاهان حاوی کومارین‌ها، فلاونوئیدها و مشتقات سولفور هستند [۷]. لذا بر اساس مطالعه مذکور یک مکانیسم احتمالی برای اثر هیپوتانسیو کما در این مطالعه مهار آنزیم تبدیل‌کننده آنزیوتانسین توسط فلاونوئیدها می‌باشد. لذا برای اظهار نظر در این زمینه بررسی دقیق‌تر و شناسایی اجزای موثر گیاه کما بر فشار خون پیشنهاد می‌گردد. هم‌چنین با توجه به مصرف خوراکی گیاه در مناطق مختلف ایران، مصرف آن در بیماران هیپرتانسیو پیشنهاد می‌گردد.

جنس *Ferula* دارای گونه‌های مختلف غیرسمی (آنفووزه و باریجه) و سمی (*F. communis* L.) می‌باشد [۲۰، ۱۱]. در مطالعه ما نیز تجویز وریدی کما با دوز شصت میلی‌گرم بعضًا منجر به مرگ ناگهانی حیوان می‌شد. از آنجا که دوز سمی گیاه تعیین نشده است علت دقیق این مرگ برای ما روشن نیست. لذا تجویز دارو بایستی با احتیاط کامل انجام گیرد. لذا این امر (عدم تعیین دوز سمی گیاه) نیز یکی از موارد نقص در این مطالعه می‌باشد.

با توجه به اثرات حاد عصاره کما بر فشار خون، در مرحله بعد اثرات خوراکی و مزمن آن به مدت یک ماه در مושهای نرمال بررسی شد. نتایج ما حاکی از عدم تاثیر عصاره خوراکی بر فشار خون بود. در این بخش فشار خون به روش غیرتهاجمی و از طریق دم صورت گرفت. علت کاربرد دو روش متفاوت ثبت فشار خون آن بود که در روش تهاجمی نگهداری حیوان پس از ثبت فشار خون به دلیل انجام جراحی وسیع دشوار بود و برای بررسی اثر کما بر فشار خون نیازمند دانستن فشار حیوان قبل و بعد از تجویز دارو بود. علی‌ایصال مقایسه ثبت فشار خون به روش غیرتهاجمی با روش تهاجمی

بی‌هوش می‌شود. مقدار کاهش فشار خون به‌طور متوسط ۴۳٪ ولی مدت زمان آن کوتاه بود. تزریق مکرر وریدی سالین اثری بر فشار خون حیوان نداشت، لذا اثر مشاهده شده ناشی از اثرات فیزیکی تزریق بر فشار خون نمی‌باشد. اگر چه مطالعه مشابهی در مورد اثرات کما بر فشار خون انجام نشده، با این وجود نتایج ما در توافق با اثرات هیپوتانسیو آنفووزه (Ferula asafetida) از گونه‌های جنس *Ferula* است که باعث کاهش فشار خون در موش‌های صحرایی طبیعی می‌شود [۱۲].

سیستم عصبی، قلب، عروق و کلیه‌ها چهار هدف عمده داروهای کاهنده فشار خون می‌باشند [۱۵]. لایه آندوتلیوم عروق با جمع‌بندی فاکتورهای مختلف عصبی-هورمونی نقش مرکزی در تنظیم تون عروقی دارد که از طریق ساخت و رهایش مواد وازوآکتیو مثل نیتریک اکساید، پروستاگلاندین I₂، فاکتور هیپریولا ریزه‌کننده مشتق از آندوتلیوم (EDHF) و فاکتورهای وازوکنستیریکتور می‌باشد [۱۶]. با توجه به اثرات سریع هیپوتانسیو عصاره کما که در مطالعه ما دیده شد و عدم تاثیر آن بر ضربان قلبی، اثرات مشاهده شده کما احتمالاً ناشی از اثرات عروقی و با واسطه آندوتلیوم بوده که نیازمند مطالعات دقیق‌تر در این زمینه می‌باشد.

در مطالعه ترکیب شیمیایی روغن کما به روش کروماتوگرافی گازی، ۶۱ ترکیب مختلف شناسایی شده که ۹۳.۷٪ از کل روغن را تشکیل می‌دهد. اجزا عمده روغن شامل دیل آپیول و الی مایسین می‌باشد. یکی از اجزاء موثر کما سافرانال می‌باشد [۱۷]. در مطالعه‌ایی که توسط امین شهیدی و همکاران بر روی اثر زعفران و سافرانال بر فشار خون صورت گرفته، سافرانال فشار خون موسهای طبیعی و هیپرتانسیو را به‌طور موثری کاهش داد [۱۸]. لذا به‌نظر می‌رسد حداقل بخشی از اثر هیپوتانسیو کما که در مطالعه ما مشاهده شده ناشی از سافرانال می‌باشد. البته مقدار دقیق سافرانال در عصاره ما معلوم نبوده که یکی از محدودیت‌های این مطالعه است.

- [1] Mittal BV, Singh AK. Hypertension in the developing world: challenges and opportunities. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 590-598.
- [2] Khosh F, Khosh M. Natural approach to hypertension. *Altern Med Rev* 2001; 6: 590-600.
- [3] Pimenov MG, Leonov MV. The Asian umbelliferae biodiversity database (ASIUM) with particular reference to southwest asian taxa. *Turk J Bot* 2004; 28: 139-145.
- [4] Samsam shariat SH. Collection of medicinal herbs. Esfahan: 2nd ed. Mani publications 2007.
- [5] Zargari A. Medicinal plants. 4th ed. Tehran: Tehran Univ Public 1988; p: 592-602.
- [6] Vafaei AA, Sajadi AA, Taherian AA, Emami Abarghouei M, Miladi Gorji H, Jarrahi M. The effect of Ferula Persica on modulation of withdrawal syndrome sign in morphine dependent mice. *Iran J Pharm Res* 2004; 3: 72-72.
- [7] Shahverdi AR, Iranshahi M, Mersanir, Jamalifar H, Amin GH, Shafiee A. Bioassay guided isolation and identification of antibacterial compound from ferula persica VAR. *Persica Roots*. Daru 2005; 13: 17-19.
- [8] Iranshahi M, Shahverdi AR, Mirjani R, Amin G, Shafiee A. Umbelliprenin from Ferula persica Roots Inhibits the Red Pigment Production in *Serratia marcescens*. *Z Naturforsch C* 2004; 59: 506-508.
- [9] Shahverdi AR, Saadat F, Khorramizadeh MR, Iranshahi M, Kkoshayand MR. Two matrix metalloproteinases inhibitors from ferula presica var . *Phytomedicine* 2006; 13: 712-717.
- [10] Hamdan II, Afifi FU. Studies on the in vitro and in vivo hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine. *J Ethnopharmacol* 2004; 93: 117-121.
- [11] Sadraei H, Asghari GR, Hajhashemi V, Kolagar A, Ebrahimi M. Spasmolytic activity of essential oil and various extracts of Ferula gummosa Boiss on ileum contraction. *Phytomedicine* 2001; 8: 370-376.
- [12] Fatehi M, Frifteh F, Fatehi-Hassanabad Z. Antispasmodic and hypotensive effects of Ferula asafoetida gum extract. *J Ethnopharmacol* 2004; 91: 321-324.
- [13] Waynfirth HB, Paul F. Experimental and surgical technique in the rat. *Acad Press* 1992.
- [14] Guyton A, Hall JE. Textbook of medical physiology.9th edition. W.B. Saunders 1996; 232.
- [15] Basic and Clinical Pharmacology Katzung, Katzung B.G, Masters S, Trevor A. 7nd ed. Tehran: Arjmand Public 1994; p: 214-215.
- [16] Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 61-74.
- [17] Javidnia K, Miri R, Kamalinejad M, Edraki N. Chemical composition of ferula persica wild. essential oil from Iran. *Flavour Frag J* 2005; 20: 605-606.
- [18] Imenshahidi M, Hosseinzadeh H, Javadpour Y. Hypotensive effect of aqueous saffron extract (*crocus sativus L.*) and its constituents, safranal and crocin, in normotensive and hypertensive rats. *Phytother Res* 2010; 24: 990-994.
- [19] Nileeka Balasuriya BW, Vasantha Rupasinghe HP. Plant flavonoids as angiotensin converting enzyme inhibitors in regulation of hypertension. *Func Foods Health Dis* 2011; 5: 172-188.
- [20] Alkhathib R, Hennebelle T, Joha S, Idziorek T, Preudhomme C, Quesnel B, et al. Activity of elaeochytrin A from Ferula elaeochytris on leukemia cell lines. *Phytochemistry* 2008; 69: 2979-2983.

حاکی از عدم تفاوت معنی دار بین دو روش است. علت مغایرت اثر کما در روش مزمن با روش حاد معلوم نیست و ممکن است به واسطه پایین بودن دوز عصاره کما، هضم گوارشی اجزای فعال عصاره، یا علل دیگر باشد که نیازمند مطالعه بیشتر است. علت عدم استفاده از دوزهای بالاتر خوراکی به واسطه مرگ و میری بود که بعضاً با دوز ۶۰ میلی گرم در روش حاد رخ می داد.

به طور خلاصه نتایج این تحقیق نشان داد که تجویز وریدی عصاره آبی کما موجب کاهش فشار خون در موش های صحرابی طبیعی بی هوش می شود، اگر چه تجویز خوراکی و مزمن آن در موش های به هوش بی اثر بود. اثر هیپوتانسیو کما احتمالاً از طریق عروقی و با واسطه اجزای فعال آن از قبیل سافرانال و فلاونوئیدها است که نیازمند مطالعه بیشتر است.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه خانم محبوبه قنبری دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان استخراج شده است. مطالعه در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۳۲۳ در دانشگاه علوم پزشکی سمنان انجام شده است. بدین وسیله از همکاری و مساعدت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه، مدیریت محترم گروه و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، گروه آناتومی و بیوشیمی تشکر و تقدیر می نماییم.

منابع

Acute and chronic effects of aqueous *Ferula persica* extract on blood pressure of normotensive rats

Mahbobe Ghanbari (M.Sc)¹, Mahdi Zahedi Khorasani (Ph.D)^{*1}, Abedin Vakili (Ph.D)¹, Abbas Aali Taherian (M.D)¹, Hamid Reza Sameni (Ph.D)²

1- Research Center and Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 - Research Center of Physiology and Dept. of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 28 Feb 2012 Accepted: 16 Jun 2012)

Introduction: *Ferula persica* (*F. persica*) have been used as lowering blood pressure (BP) in traditional medicine, but its therapeutic effects are not yet known in new medicine. So, in this study, the acute and chronic effects of *F.persica* aqueous extract were investigated on normal BP of rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 male wistar rats (250-300gr) were randomly divided to four acute groups (n=7). Femoral artery and vein was catheterized for BP recording and extract or vehicle injected in pentobarbital sodium anesthetized rats. To evaluate chronic extract of *F.persica* effects on BP, the *F.persica* extract (30 mg/kg/day) or vehicle was orally administrated in two groups (n=6) for a month. Systolic BP was recorded non-invasively from the tail at the beginning and the end of the experiment.

Results: Intravenous administration of aqueous *F. persica* extract with 15, 30 or 60 mg/kg dosage significantly reduced mean arterial BP of anesthetized rats by 32%, 42% and 55% respectively (p<0.001). Chronic oral administration of extract or vehicle for a month had no effect on systolic BP of conscious rats. Also there is no significant difference in heart rate in different experimental groups.

Conclusion: The results of this study showed that intravenous injection of aqueous *F. persica* extract reduces BP. So, plant component identification and it can be used for hypertensive patients.

Keywords: *Ferula persica*, blood pressure, Rat

* Corresponding author: Tel: +98 231 3354186; Fax: +98 231 3354186
zahedikhorasani@yahoo.com