



## بررسی اثر عصاره هیدروالکلی میوه زنیان (*Carum copticum*) بر بهبود زخم در موش‌های

### رت دیابتی

ساناز طباطبایی<sup>۱</sup>، عبدالحسین شیروی<sup>۲\*</sup>، ویدا حجتی<sup>۳</sup>

۱- دانشکده علوم پایه- واحد دامغان- دانشگاه آزاد اسلامی- دامغان- ایران.

۲- دانشیار، دانشکده علوم پایه- واحد دامغان- دانشگاه آزاد اسلامی- دامغان- ایران.

۳- استادیار، گروه زیست‌شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۸/۲۰، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۳/۶

### چکیده

**مقدمه:** یکی از عوارض جدی دیابت، تأخیر در ترمیم زخم است. در حال حاضر در ایران برای درمان زخم‌ها از محلول‌های ضد عفونی‌کننده و آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌کنند که از طریق مهار رشد عوامل پاتوژنیک، از ایجاد عفونت جلوگیری می‌کنند اما نمی‌توانند محرک و آغازگر فرآیند ترمیم زخم باشند. داروهای گیاهی اثرات مفیدی بر روند بهبود زخم دارند و از طرفی دیگر به علت عوارض کمتر، گرایش به استفاده از آنها بیشتر شده است. هدف این تحقیق، بررسی اثر عصاره زنیان بر روند ترمیم زخم سطحی در رت‌های نر دیابتی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این تحقیق ۴۸ سر رت نر بالغ به ۴ گروه ۱۲ تایی در گروه‌های کنترل (بدون دیابتی شدن و تیمار)، شاهد (دیابتی و تیمار با اوسرین)، گروه تجربی ۱ (دیابتی و بدون تیمار) و گروه تجربی ۲ (دیابتی و تیمار با عصاره هیدروالکلی زنیان) تقسیم شد. سه گروه از رت‌ها با استفاده از استرپتوزوتوسین ۵۵ mg/kg دیابتی شدند و سپس در هر ۴ گروه بریدگی‌هایی به طول ۳ سانتی‌متر بر روی پوست پشت ایجاد شد و روند بهبود زخم روزانه پیگیری شد. مساحت زخم در روزهای آزمایش با استفاده از نرم‌افزار *Matlab* اندازه‌گیری و درصد بهبود زخم محاسبه شد. به منظور مطالعات بافت‌شناسی در روزهای ۴، ۷، ۱۴ و ۲۱ از هر گروه نمونه‌هایی از زخم برداشته شد. تحلیل آماری داده‌ها از طریق دو آزمون تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه (*One way Anova*) و آزمون تکمیلی (*Tukey*) در نرم‌افزار آماری *SPSS* انجام شد.

**نتایج:** متوسط زمان ترمیم زخم در گروه تجربی تیمار شده با عصاره هیدروالکلی زنیان نسبت به سه گروه دیگر کمتر بود ( $P \geq 0/01$ ). در بررسی بافت‌شناسی نیز علائم بهبود بافت پوست در درمان با عصاره هیدروالکلی زنیان نسبت به سه گروه دیگر تفاوت معنی‌داری داشت ( $P \geq 0/01$ ). نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که استعمال موضعی عصاره هیدروالکلی زنیان موجب تسریع بهبودی زخم در رت‌های دیابتی می‌شود و مواد موجود در زنیان موجب تحریک ساخت کلاژن و انقباض سریع‌تر زخم می‌گردد.

**واژه‌های کلیدی:** دیابت، زنیان، ترمیم زخم، موش.

\*نویسنده مسئول: دامغان- دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، تلفن: ۰۹۱۲۵۳۲۱۴۸۷، شماره: ۰۲۳۳۵۲۲۵۰۵۸، Email: shiravi738@yahoo.com

**ارجاع:** طباطبایی ساناز، شیروی عبدالحسین، حجتی ویدا. بررسی اثر عصاره هیدروالکلی میوه زنیان (*Carum copticum*) بر بهبود زخم در موش‌های رت دیابتی. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۳۹۷؛ ۱۳(۲): ۱-۷.

## مقدمه

جهان در حال حاضر با یک اپیدمی روبه افزایش بیماری دیابت مواجه است. آمارها نشان می‌دهد که ایران جزء کشورهای می‌باشد که به میزان زیاد در معرض خطر ابتلا به دیابت قرار دارد. دیابت ناشی از اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌هاست که بر اثر فقدان ترشح انسولین یا کاهش حساسیت بافت‌ها به انسولین ایجاد می‌شود. زخم و عوارض ناشی از دیابت می‌تواند مشکلات زیادی را برای بیماران به وجود آورد (۱). پوست دارای ظرفیت خوبی برای ترمیم بوده و این ویژگی در مورد ارگان‌هایی که به سادگی آسیب می‌بینند بسیار مهم می‌باشد (۲). قدرت ایمنی بدن نقش مهمی در کاهش مدت زمان بهبود زخم ایفاء می‌کند. در دیابت با کاهش قدرت ایمنی بدن، فرآیند ترمیم زخم طولانی‌تر می‌شود (۳). دیابت قندی با تشدید روند استرس اکسیداتیو همراه است (۴) و خاصیت ضد دیابتی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی گیاهان ارتباط دارد (۵). گیاه زنیان در ایران به عنوان یک گیاه دارویی مهم به شمار می‌رود و از تیره چتریان است. این گیاه دارویی در طب سنتی فواید متعددی دارد (۶). میوه گیاه که زنیان نامیده می‌شود کوچک تخم مرغی شکل به رنگ قهوه ای مایل به زرد (زرد تیره) می‌باشد و در سطح میوه، پنج خط طولی نازک به رنگ زرد روشن و دو نوع تار نازک تک سلولی وجود دارد به طوری که بعضی از آنها کوتاه و مخروطی و برخی دیگر دارای یک قسمت متورم در انتها می‌باشد. این گیاه معطر بوده و بوی عطر تیمول از آن استشام می‌شود (۷).

عصاره میوه زنیان دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی است (۸) و ترکیبات مؤثر آن شامل کربوهیدرات (۳۸/۶٪)، چربی (۱۸/۱٪)، پروتئین (۱۵/۴٪)، فیبر (۱۱/۹٪)، تانین، گلیکوزیدها، رطوبت (۸/۹٪)، ساپونین، فلاون و مواد معدنی مهم (۷/۱٪)، حاوی کلسیم، فسفر، آهن، کبالت، مس، ید، منگنز، تیامین، ریبوفلاوین و اسید نیکوتین می‌باشد (۷). از میوه این گیاه تحت اثر بخار آب، اسانس می‌آید که به اسانس آژوان (Ajowan oil) معروف است. این اسانس، مایعی با بوی معطر و وزن مخصوص ۰/۹۱۰ تا ۰/۹۳۰ است و شامل ۳۵ تا ۵۰ درصد تیمول (Thymol)، ۱۵ تا ۲۰ درصد سیمین (Cymene)، ۳۰ تا ۴۰ درصد آلفا-پینین ( $\alpha$ -pinene)، دیپانتن (Dipantene) و مواد دیگر نظیر گاماترپینن و کارواکرول (ایزومر تیمول) با مقادیر بسیار کم است (۹). در سیستم پزشکی هند، زنیان برای درمان اختلالات معده تجویز شده و برای کاهش درد کولیک نیز استفاده شده است. زنیان از میوه‌های گرم و خشک است که برای درمان آسم نیز از آن استفاده می‌شود (۱۰). این میوه همچنین ضد میکروب، کاهنده چربی، محرک گوارش، ضد فشار خون، محافظت کبدی و ضد اسپاسم، ادرار آور، ضد التهاب، ضد سرفه، سم‌زدا از آفات توکسین، ضد نفخ، خلط و ضد عفونی‌کننده (۱۵-)

(۱۱)، تب بر و عامل درمان تب حصبه می‌باشد (۱۶). باتوجه به اثرات مفید ذکر شده برای زنیان در روند بهبود زخم و همچنین به علت افزایش گرایش به استفاده از داروهای گیاهی، هدف این تحقیق، بررسی اثر عصاره زنیان بر روند ترمیم زخم سطحی در رت‌های نر دیابتی می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۹۰ تا ۳۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در حیوان‌خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان با دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد با دوره ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و رطوبت نسبی ۴۰ تا ۶۰٪ و با شرایط دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. حیوانات جهت تطابق با شرایط جدید به مدت ۱۰ روز در حیوان‌خانه نگهداری شدند و به ۵ گروه زیر دسته‌بندی شدند:

۱- گروه کنترل: شامل ۱۲ سر موش سالم که در این گروه بعد از ایجاد زخم بر روی بدنشان، به‌عنوان کنترل، بدون دیابتی شدن و بدون درمان نگهداری شدند.

۲- گروه شاهد: شامل ۱۲ سر موش که با تزریق درون صفاقی ۵۵ mg/Kg استرپتوزوتوسین دیابتی شدند و روی بدنشان زخم ایجاد شد ولی بدون تیمار با گیاه، نگهداری شدند.

۳- گروه تجربی ۱: شامل ۱۲ سر موش دیابتی که پس از ایجاد زخم بر روی بدنشان با پماد اوسرین روزانه دو بار تیمار شدند.

۴- گروه تجربی ۲: شامل ۱۲ سرموش دیابتی که پس از ایجاد زخم بر روی بدنشان با پماد هیدروالکلی عصاره میوه زنیان روزانه دوبار تیمار شدند.

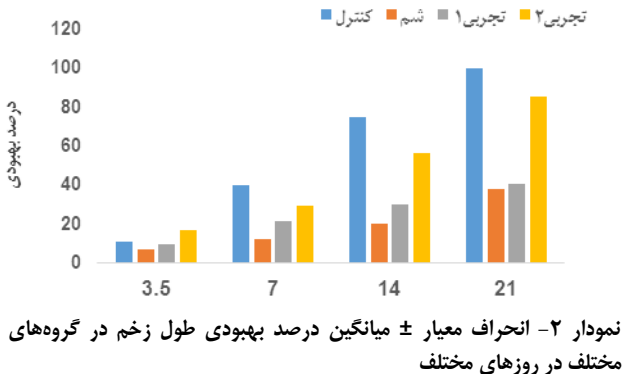
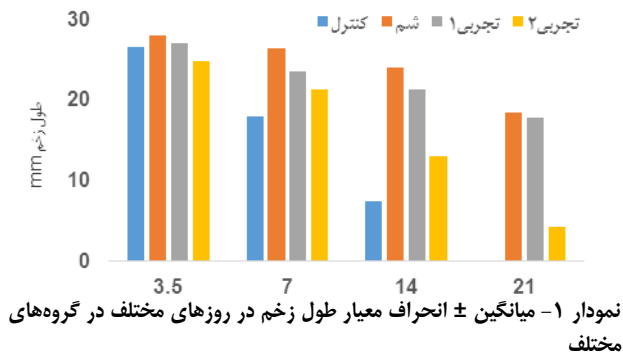
القای دیابتی با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (حل شده در بافر سیترات ۰/۰۵ مولار با PH= ۴/۵) انجام شد. جهت حصول اطمینان از دیابتی شدن موش‌ها ۷۲ ساعت بعد از تزریق استرپتوزوتوسین، سنجش قند خون به کمک دستگاه Glucoard 01 انجام شد و موش‌های صحرایی دارای قند خون بالاتر از ۳۰۰ mg/dl به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند.

جهت انجام آزمایش، ابتدا حیوان با کتامین و زایلازین بیهوش شد. پس از القای بیهوشی، موش‌ها به‌صورت شکمی بر روی میز جراحی قرار داده شدند. موهای بخشی از پشت حیوان به‌طور کامل توسط تیغ‌های موبر بعد از استریل کردن تراشیده و محل ایجاد زخم با الکل ۷۵ درجه، شستشو داده شد. با استفاده از یک شابلون و یک ماژیک نوک باریک، زخم طولی پوستی با طول ۲۰ میلی‌متر بر روی ناحیه ترسیم گردید. سپس با رعایت کلیه اصول جراحی و با استفاده از قیچی و تیغ اسکالپل شماره ۱۰، زخم پوستی (بریدگی) به عمق ۰/۵ میلی‌متر شامل اپیدرم، درم و هیپودرم به‌وجود آورده و روز عمل، روز صفر در

مورد بررسی قرار گرفت و میزان فیبروز، التهاب حاد و مزمن، اپیتلیوم و افزایش عروق بستر زخم ارزیابی شد. همچنین از نمونه‌های لام‌های مطالعاتی، با دوربین دیجیتال عکسبرداری شد. در این مطالعه هیچ اثری از عفونت مشاهده نشد.

به‌منظور مطالعات بافت‌شناسی و مطالعات میکروسکوپی در روزهای ۷ و ۱۴ از محل ترمیم، نمونه‌برداری شد و نماهای میکروسکوپی با توجه به عوامل ادم و واکنش آماسی، پرخونی و خونریزی، فیبروپلازی، بازسازی بافت پوششی، انقباض زخم، کلاژنیزاسیون و بلوغ سنج گرانوله بررسی شد.

تحلیل آماری داده‌ها از طریق دو آزمون تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه (One way Anova) و آزمون تکمیلی (Tukey) در نرم‌افزار آماری SPSS انجام شد. برای بررسی روند ترمیم زخم‌ها در روزهای تعیین شده، طول و عرض زخم‌ها اندازه‌گیری گردید و مساحت، درصد سطح زخم و درصد بهبودی زخم گروه‌های مختلف طی درمان با یکدیگر مقایسه شد. نتایج آزمایش‌ها به‌صورت  $Mean \pm SD$  در جداول ۱ و ۲ گزارش شد. همچنین هیستوگرام‌های مربوطه نیز با استفاده از نرم‌افزار Excel 2007 رسم گردید (نمودار ۱ و ۲).



نظر گرفته شد. زخم موش‌ها به‌وسیله گاز استریل بانداژ شد و هر موش در یک قفس (برای رعایت اصول بهداشتی) نگهداری شد.

جهت تهیه عصاره هیدروالکلی زنیان پس از تهیه میوه، خشک شده آن به‌صورت پودر درآورده شد و پودر تهیه شده به میزان ۵۰۰ گرم در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر الکل (متانول) ۷۰٪ خیسانده و به مدت ۷۲ ساعت در ظرف استتار شده با کاغذ آلومینیوم قرار داده و در بن ماری با دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد، نگه داشته شد. پس از ۷۲ ساعت نگهداری پودر در الکل ۷۰٪، عصاره حاصله توسط کاغذ صافی و قیف از قسمت‌های جامد جدا شد و به‌وسیله دستگاه تقطیر در خلاء با دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد و تا غلظت ۲۵٪ حجمی تغلیظ گردید و در ظرف تیره مستتر با کاغذ آلومینیوم و به دور از نور قرار داده شد تا از اکسیداسیون آن جلوگیری شود. عصاره حاصله بعد از تغلیظ با اوسرین با نسبت ۱ به ۳ به‌صورت یکنواخت مخلوط گردید و در هر تیمار از مخلوط حاصل استفاده شد. از روز اول بعد از ایجاد زخم، گروه کنترل تحت درمان با هیچ دارویی قرار نگرفتند. در گروه شم نیز همان‌طور که گفته شد حیوانات دیابتی شدند اما تحت درمان با عصاره قرار نگرفتند. در گروه تجربی ۱ موش‌های دیابتی بودند که تحت درمان با اوسرین قرار گرفتند. استعمال عصاره هیدروالکلی زنیان بر پایه اوسرین در گروه تجربی ۲ با موش‌های دیابتی انجام شد. استعمال اوسرین در گروه تجربی ۱ و استعمال عصاره هیدروالکلی زنیان بر پایه اوسرین در گروه تجربی ۲، به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم دوبار در شبانه‌روز (به فاصله ۱۲ ساعت) در محل زخم استفاده شد. جهت بررسی ماکروسکوپی سطح زخم و میزان بهبودی آن در روزهای ۴، ۷، ۱۴ و ۲۱ بعد از ایجاد زخم، اقدام به اندازه‌گیری با کولیس (با دقت صدم میلی‌متر) شد و زمان لازم برای بهبودی کامل زخم بررسی گردید. برای این منظور هر نمونه ۳ بار اندازه‌گیری شد و میانگین درجه اول جداگانه‌ای از روز ۱ تا ۲۱ آزمایش ثبت گردید.

$$\text{درصد بهبودی زخم در روز } x = \frac{\text{طول زخم در روز اول} - \text{زخم در روز } x}{\text{طول زخم در روز اول}} \times 100$$

X = روز اندازه‌گیری سطح زخم

پس از عکسبرداری در روزهای ۴، ۷، ۱۴ و ۲۱ عکس‌ها جهت تعیین مساحت زخم در روزهای مختلف به نرم‌افزار Matlab منتقل و از این طریق مساحت زخم به‌دست آمد. پس از بیهوش کردن در روزهای ۷ و ۱۴ یک نمونه از بستر زخم و پوست مجاور آن از هر گروه تهیه و در فیکساتیو قرار داده شد. پس از پردازش بافت و قالب‌گیری با پارافین، برش‌های بافتی توسط میکروتوم به ضخامت ۰/۷ میکرون شامل پوست و بستر زخم تهیه گردید و به‌روش رنگ‌آمیزی هماتوکسین و اتوزین رنگ‌آمیزی شد. نمونه‌ها توسط فتومیکروسکوپ

جدول ۱- انحراف معیار  $\pm$  میانگین طول زخم در روزهای مختلف

روز	۳/۵	۷	۱۴	۲۱
کنترل	۲۶/۶۲۸±۰/۳۷a	۱۸/۰۱۵±۰/۳۹a	۷/۵۳۷±۰/۳۵d	۰±۰a
شاهد	۲۷/۹۲۸±۰/۲۵a	۲۶/۳۵۶±۰/۱۹b	۲۳/۹۳۴±۰/۱۵b	۱۹/۷۴۸±۰/۱۵b
تجربی ۱	۲۷/۰۸۲۵±۰/۲۲a	۲۳/۴۵۷±۰/۲۰c	۲۱/۲۹۵±۰/۲۰c	۱۷/۷۶۱±۰/۲۵c
تجربی ۲	۲۴/۷۹۸±۰/۴۳b	۲۱/۲۳۸±۰/۳۵d	۱۳/۰۴۵±۰/۳۳d	۴/۲۲۵±۰/۱۱d

از نظر آزمون توکی تیمارهایی که حروف مشترک دارند در یک گروه آماری قرار دارند.

جدول ۲- انحراف معیار ± میانگین درصد بهبودی طول زخم در روزهای مختلف

روز	۳/۵	۷	۱۴	۲۱
کنترل	۱۱/۳۳۵±۱/۲۳a	۳۹/۹۴۸±۱/۲۹a	۷۵/۳۳۲±۱/۱۷a	۱۰۰±۰a
شاهد	۶/۷۲±۰/۸۴b	۱۲/۱۴۲±۰/۶۲b	۲۰/۲±۰/۴۹b	۳۸/۳۴۱±۰/۴۹b
تجربی ۱	۹/۷۱۲±۰/۷۴b	۲۱/۸۰۷±۰/۶۶c	۳۱/۰۱۸±۱/۱۴c	۴۰/۷۹±۰/۸۴c
تجربی ۲	۱۶/۷۰۷±۱/۹۱a	۲۹/۳۱۷±۰/۶۶d	۵۶/۷۸۵±۱/۱۲d	۸۵/۵۸±۰/۴۰d

از نظر آزمون توکی تیمارهایی که حروف مشترک دارند در یک گروه آماری قرار دارند.

## نتایج

نتایج نشان می‌دهد که طول زخم در روز هفتم و چهاردهم برای گروه کنترل به‌طور معناداری از سایر گروه‌ها کمتر است. همچنین طول زخم در گروه تجربی ۲ (گروه تیمار شده با عصاره زینان) نسبت به گروه‌های تجربی ۱ (گروه تیمار شده با اوسرین) و گروه شاهد تفاوت معناداری دارد (شکل ۱) (جدول ۱). درخصوص درصد بهبود زخم نیز باتوجه به نمودار ۲ می‌توان دریافت که بهبودی زخم‌ها از روز اول تا روز بیست و یکم رو به افزایش می‌باشد و در مقایسه بین چهار گروه مشاهده می‌شود که کاهش معناداری در گروه تجربی ۲ (گروه تیمار شده با عصاره زینان) نسبت به سایر گروه‌ها ( $P \leq 0/01$ ) وجود دارد (جدول ۱). نتایج همچنین نشان می‌دهد که درصد بهبود زخم در روز بیست و یکم برای گروه کنترل از همه بالاتر و در گروه شاهد به‌طور معناداری از سایر گروه‌ها پایین‌تر است ( $P \leq 0/01$ ). همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود طول زخم‌ها از روز اول تا روز بیست و یکم رو به کاهش می‌باشد و در مقایسه بین چهار گروه نیز مشاهده می‌شود که کاهش معناداری در گروه تجربی ۲ (گروه تیمار شده با عصاره زینان) نسبت به سایر گروه‌ها ( $P \leq 0/01$ ) وجود دارد.

نتایج به‌دست آمده از مطالعات بافت‌شناسی نشان داد که در گروه تجربی ۲ فاز تجدید سنتز کلاژن نسبت به سایر گروه‌ها زودتر و دسته‌های کلاژن با قطر بیشتر تشکیل شده است. علاوه بر این افزایش فیبروز و کاهش التهاب در نمونه‌های گروه تجربی ۲ با سایر گروه‌ها (با ملاحظه نقش فیبروبلاست که عبارت است از سنتز برخی از اجزای ماتریکس خارج سلولی اولیه بستر زخم نظیر فیبرونکتین و پروتئولیکان‌ها جهت ایجاد بستر مناسبی برای مهاجرت و تکثیر سلول‌ها و سنتز کلاژن که موجب ایجاد قدرت کشش در بستر زخم می‌شود) مهم تلقی می‌گردد. در روز پایان درمان، در گروه‌های تجربی

۱ و شم با آنکه اپیدرم به‌وجود آمد اما ضمایم پوستی مشاهده نشد در صورتی که در گروه تجربی ۲ مانند گروه کنترل قسمتی از اپیدرم همراه ضمایم پوستی و قسمتی دیگر بدون ضمایم پوستی در درم دیده شد.

## بحث

اختلال در جریان خون موضعی و اکسیژن‌گیری همراه با عوامل دیگر نظیر سن، چاقی، سوء تغذیه، عفونت، بعضی از داروها و بیماری‌ها نظیر دیابت و ... می‌تواند فرآیند التیام زخم را به تأخیر بیاندازد (۱۷). در زمینه ترمیم زخم پژوهش‌های بسیاری صورت گرفته است که همگی با هدف تسریع در روند بهبودی بوده است ولی هنوز در بیماران دیابتی روند ترمیم با نارسایی همراه است. درمان با عصاره زینان به مدت بیست و یک روز، سبب افزایش بافت جوانه‌ای به‌خصوص در لبه‌های زخم همراه بوده است (کاهش معنادار طول زخم در گروه تجربی ۲ نسبت به گروه‌های تجربی ۱ و شم) (شکل ۱).

داروهایی که دارای اثرات ضدالتهابی، ضدباکتریایی یا فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشند انتخاب مناسبی برای ترمیم زخم محسوب می‌شوند. ترکیبات موجود در عصاره هیدروالکلی میوه زینان نیز تمام اثرات مذکور را دارا می‌باشد که در ادامه به آنها خواهیم پرداخت.

نقش اکسیژن در فرآیندهای زیستی امروزه بسیار مشهود است و تعادل سیستم‌های اکسایشی و کاهش مواد در بدن جانداران بسیار مهم است. اکسیژن و رادیکال آزاد آن نقش مهمی در برقراری این چرخه‌ها و تعادل دارند. از سوی دیگر آنتی‌اکسیدان‌ها در بدن وظیفه خنثی‌سازی فعالیت‌های اضافی رادیکال‌های آزاد از قبیل اکسیژن را بر عهده دارند (۱۸). آنتی‌اکسیدان‌ها اثرات زیانبار رادیکال‌های آزاد را که باعث پیری و آسیب‌دیدگی بافتی می‌شوند خنثی کرده و به آنها اجازه نمی‌دهند که به DNA سلول حمله کنند (۱۹). سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی شامل

عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی در روغن‌های دانه کتان بررسی کردند. مقدار اکسیژن پراکسید در هر کیلوگرم از روغن در دوره‌های مختلف و دماهای گوناگون بدون آنتی‌اکسیدان و با آنتی‌اکسیدان (عصاره زنیان) اندازه‌گیری شد. اطلاعات نشان داد که ارزش پراکسید روغن در حضور عصاره زنیان در زمان طولانی‌تر و دمای بالاتر به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است که این اثر آنتی‌اکسیدانی قوی عصاره زنیان را نشان می‌دهد. همچنین نشان داده شده است که زنیان قادر به حذف رادیکال‌های آزاد و افزایش کارکرد بدن است، که شاید به دلیل محتوی گروه فنولی آن باشد (۲۷).

در مطالعه‌ای در مقایسه خواص آنتی‌اکسیدانی زیره سیاه، زیره سبز و زنیان بومی استان یزد، زنیان دارای بیشترین خواص آنتی‌اکسیدانی و ترکیبات فنولی است (۲۸). نتایج حاصل از تحقیق صفری در سال ۱۳۸۱ بیانگر این است که برخی فرآورده‌های گیاهی مانند روغن‌های فرار می‌تواند با مهار یا کاهش گلیکاسیون پروتئین‌هایی مثل آلبومین، احتمالاً مانع از عوارض ناشی از دیابت ملیتوس گردند. علت بالا بودن قدرت مهارکنندگی تیمول بر روی واکنش گلیکاسیون آلبومین به رقابتی که این روغن فرار با گلوکز برای واکنش با آلبومین دارد مربوط است. در واقع تیمول به خوبی در واکنش با عوامل آمین پروتئین آلبومین شرکت کرده و مانع از اتصال گلوکز به آن می‌شود و در نتیجه گلیکاسیون آلبومین به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابد (۲۹). داگلی و همکاران در سال ۲۰۱۳ موش‌های تحت درمان با کارواکرول از راه دهان را آزمایش و اثر آسیب ناشی از  $H_2O_2$  در سلول‌های مشتق شده از جزایر لانگرهانس را مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که کارواکرول مؤثر است (۳۰). مورویچ و همکاران در سال ۲۰۱۶ در مطالعه‌ای بر روی گردو نشان دادند که گردو ممکن است باعث افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتا و افزایش حساسیت به انسولین یا جذب کربوهیدرات‌ها در رژیم غذایی در دیابت نوع ۲ شود. همچنین در این تحقیق مشخص شد که دو گروه عمده از ترکیبات فنولی موجود در برگ گردو (کارواکرول و تیمول) ممکن است نقش ضددیابتی در دیابت نوع ۱ داشته باشند (۳۱). باتوجه به مطالب بالا و نتایج این پژوهش می‌توان گفت که دلیل فعالیت بالای آنتی‌اکسیدانی اسانس زنیان، حضور ترکیب‌های فنولی مانند تیمول و کارواکرول است. باتوجه به این مسأله که دیابت از جمله بیماری‌های شایع بین مردم جهان است عوارض ناشی از این بیماری نیز به مشکلات این افراد افزوده است لذا این دسته از بیماران از زمان ابتلا تا پایان عمر نیازمند مراقبت‌های بهداشتی دقیق و وسیع‌تر خواهند بود به‌علاوه اکثر این بیماران بعد از گذشت چند سال کم و بیش مبتلا به عوارض مربوطه نیز خواهند شد که مراقبت‌های مضاعفی را می‌طلبد. همچنین علیرغم تأمین

عوامل آنزیمی نظیر سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوکاتیون پراکسیداز (GSH) می‌باشد که به‌ترتیب رادیکال‌های سوپراکسید، هیدروژن پراکسید و پراکسیدهای آلی را در درون سلول‌ها خنثی می‌نمایند؛ همچنین در این سیستم عوامل غیر آنزیمی شامل ویتامین E، کارتنوئیدها، ویتامین C، پلی‌فنل‌ها، اسید اوریک، بیلی روبین و ... به‌عنوان آنتی‌اکسیدان در خنثی‌سازی بسیاری از رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن دخالت دارند (۲۰). در شرایط طبیعی، اغلب بین تولید رادیکال‌های آزاد از یک سو و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی از سوی دیگر حالت تعادل وجود دارد که در صورت تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد و یا ضعف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، تعادل فوق مختل و حالت استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود. نتایج چند تحقیق نشان داده است که استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها از جمله آترواسکلروز، فشار خون، اسکمی قلبی، سرطان، آرتریت روماتوئید و التهاب، بیماری دژنراتیو سیستم عصبی، فرآیند پیری و دیابت دخالت دارد (۲۱). بسیاری از گیاهان دارای خواص آنتی‌اکسیدانی هستند که به گونه‌های گیاهی، شرایط آب و هوا، منطقه جغرافیایی و عوامل دیگر مانند مراحل برداشت و پردازش بستگی دارد. ترکیب و ارزش ترکیبات فنولی در فعالیت آنتی‌اکسیدانی گیاهان بیش از حد اهمیت دارد. گیاهان مختلف نظیر *Carum Copticum* به اثرات آنتی‌اکسیدانی، شناخته شده هستند و می‌توانند در بهبود بیماری‌ها مفید باشند. اجزای اصلی اسانس زنیان، تیمول (به عنوان *C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O*, 2-isopropyl-5-methyl phenol) و ترکیبات گلیکوزیل مانند کارواکرول یا ایزوتیمول (شناخته شده به‌عنوان *C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O*, 5-isopropyl-2-methyl phenol) است (۲۲). خواص آنتی‌اکسیدانی ترکیبات فنولی مانند تیمول و کارواکرول و فلاونوئیدها در تحقیقات بسیاری نشان داده شده و ترکیب‌های فنولی به‌عنوان حذف‌کننده‌های رادیکال‌های آزاد در چندین مقاله گزارش شده‌اند (۲۳). ایسپچاد و همکاران در سال ۱۹۹۴ و روبرتو باراتا در سال ۲۰۰۰، فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالای تیمول و کارواکرول را گزارش کردند (۲۴). پیترسون و همکاران در سال ۲۰۰۱ فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره جوی دو سر را با دو روش (1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) DPPH و بی‌رنگ شدن بتاکاروتن اندازه‌گیری کرده و میزان ترکیب‌های فنولیک کل عصاره را تعیین کردند. این محققین نشان دادند که بین میزان ترکیب‌های فنولیک و فعالیت آنتی‌اکسیدانی اندازه‌گیری شده، ارتباط خوبی وجود دارد (۲۵). پورتاس و همکاران در سال ۲۰۰۲ برای پونه کوهی فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالایی مشاهده کردند که به‌طور عمده مربوط به حضور تیمول و کارواکرول در اسانس آن است (۲۶). کاووسی و همکاران در سال ۲۰۱۳ در یک مطالعه عصاره زنیان را به

17. Rezaei Zadeh A, Khaksari M, Mardani M. The effect of ascorbic acid diet on healthy and diabetic wound healing in rats. *Hormozgan Medical Journal* 2003;7:45-53.[Persian].
18. Thangam C, Dhananjayan R. Antiinflammatory potential of the seeds *carum copticum* linn. *Indian J Pharmacol* 2003;35:388-91.
19. Shiravi Ah, Zomorrodi MS. The study effect of *rubus fruticosus* extract on cutaneous wound healing in diabetic wistar rat. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2015;15:1-8.[Persian].
20. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress- activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?. *Diabetes* 2003;52:1-8.
21. Cerillo A. Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. *Diabet Med* 1997;14:S45-9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199708)14:3<S45::AID-DIA444>3.0.CO;2-R
22. Alvinehad A, Boskabady MH. Antiinflammatory, antioxidant, and immunological effects of *carum copticum* L. and some of its constituents. *Phytother Res* 2014;28:1739-48. doi: 10.1002/ptr.5200
23. Katalinic V, Milos M, Kulisic T, Jukic M. Screening of 70 medicinal plant extracts for antioxidant capacity and total phenols. *Food Chem* 2006;94:550-7. doi: 10.1016/j.foodchem.2004.12.004
24. Ruberto G, Baratta MT. Antioxidant activity of selected essential oil components in two lipid model system. *Food Chem* 2000;69:167-74. doi: 10.1016/S0308-8146(99)00247-2
25. Peterson DM, Emmons CL, Hibbs AH. Phenolic antioxidants and antioxidant activity in pearling fractions of oat groats. *J of Cereal Sci* 2001;33:97-103. doi: 10.1006/jcsc.2000.0347
26. Puertas- Mejia M, Hillebrand S, Stashenko E, Winterhalter P. In vitro radical scavenging activity of essential oils from columbian plants and fractions from oregano (*Origanum vulgare* L.) essential oil. *Flav and Fragr J* 2002;17:380-4. doi:10.1002/ffj.1110
27. Saravanan S, Pari L. Role of thymol on hyperglycemia and hyperlipidemia in high fat diet- induced type 2 diabetic C57BL/6J mice. *Eur J Pharmacol* 2015;279-87. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.034
28. Haghroolsadat F, Azhdari M, Oroojalian F, Omid M, Azimzadeh M. The chemical assessment of seed essence of three native medicinal plants of Yazd province (*Bunium premium*, *cuminum cyminum*, *trachyspermum copticum*) and the comparison of their antioxidant properties. *JSSU* 2015;22:1592-603
29. Safari MR, Sheikh N, Mani-Kashani Kh. Effect of some essential oils on albumin glycation in vitro. *JMP* 2002;3:79-84.[Persian].
30. Dagli Gul AS, Fadillioglu E, Karabulut I, Yesilyurt A, Delibasi T. The effects of oral carvacrol treatment against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced injury on isolated pancreas islet cells of rats. *Islets* 2013;5:149-55. doi: 10.4161/isl.25519
31. Moravej H, Salehi A, Razavi Z, Moein MR, Etemadfarid H, Karami F et al. Chemical composition and the effect of walnut hydrosol on glycemic control of patients with type 1 diabetes. *Int Endocrinol Metab* 2016;14:e343726. doi: 10.5812/ijem.34726
32. Shiravi A, Aleboie M, Hojati V, Akbari H. Effect of *Lawsonia inermis* on skin wound healing in male wistar rats. *Journal of Animal Biology* 2011;7:45-51.[Persian].

نیازمندی‌های بهداشتی درمانی برای این دسته از بیماران و پیگیری و مراقبت دقیق از آنها باز هم درصد قابل‌توجهی از توان کاری و اقتصادی خود را از دست خواهند داد (۳۲).

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همه عزیزانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم.

## References

1. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:223-9.
2. Tao H, Anthony J, David RC, Kelly AF. In vitro human keratinocyte migration rate are associated with SNPs in the KRT1 interval. *PLoS ONE* 2007; 2(8): 67-69.
3. Krishnan P. The scientific study of herbal wound healing therapies: Current state of play. *Curr Anaesth Crit Care* 2006;17:21-7. doi: 10.1016/j.cacc.2006.02.009
4. Newsholme P, Haber EP, Hirabara SM, Rebelato ELO, Procopio J, Morgan D, et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *J Physiol* 2007;583:9-24. doi: 10.1113/jphysiol.2007.135871
5. Lamb RE, Glodstein BJ. Modulating on oxidative inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance and vascular function. *Int J Clin Pract* 2008;62:1087-95. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01789.x
6. Haghroolsadat F, Azhdari M, Oroojalian F, Omid M, Azimzadeh M. The chemical assessment of seed essence of three native medicinal plants of yazd province (*bunium premium*, *cuminum cyminum*, *trachyspermum copticum*) and the comparison of their antioxidant properties. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2015;22:1592-603.
7. Boskabady MH, Alitaneh S, Alavinehad A. *Carum copticum* L: A herbal medicine with various pharmacological effects. *Biomed Res Int* 2014;569087. doi: 10.1155/2014/569087
8. Zahin M, Ahmad I, Aqil F. Antioxidant and antimutagenic activity of *Carum copticum* fruit extracts. *Toxicol in Vitro* 2010;24:1243-9. doi: 10.1016/j.tiv.2010.02.004
9. Ahmadi L. Study on chemical composition of the essential oil from seeds of *cuminum cyminum* L. *Iraninan J Med Aromatic plants Res* 1999;6:97-113.[Persian].
10. Vasudevan k, et al. Influence of intragastric perfusion of aqueous spice extracts on acid secretion in anesthetized albino rats. *Indian J Gastroenterol*. 2000; 19: 53-6.
11. Bonjar GH. Anti yeast activity of some plants use in traditional herbal- medicine of Iran. *J Biol Sci* 2004;4:212-5.
12. Kumari KS, Prameela M. Effect of incorporating *carum copticum* seeds in a high fat diet for albino rats. *Med Sci Res*1992;20:219-20.
13. Vasudevan K, Vembar S, Veerarahavan K, Haranath PS. Influence of intragastric perfusion of aqueous spice extracts on acid secretion in anesthetized albino rats. *Indian J Gastroenterol* 2000;19:53-6.
14. Gilani AH, Jabeen Q, Ghayur MN, Janbaz KH, Akhtar MS. Studies on the antihypertensive, antispasmodic, bronchodilator and hepatoprotective activities of the *carum copticum* seed extract. *J Ethnopharmacol* 2005;98:127-35. doi: 10.1016/j.jep.2005.01.017
15. Ahsan SK, Shah AH, Tanira MOM, Ahmad MS, Tariq M, Ageel AM. Studies on some herbal drugs used against kidney stones in Saudi folk medicine. *Fitoterapia*1990;61:435-8.



## Investigation the Effect of Alcoholic Extract Carum Copticum on Wound Healing among Induced Diabetic Rats

Sanaz Tabatabaie (M.Sc.)<sup>1</sup>, Abdolhossein Shiravi (Ph.D.)<sup>1\*</sup>, Vida Hojati (Ph.D.)<sup>1</sup>

1- College of Basic Sciences, Islamic Azad University, Damghan Branch, Damghan, Iran.

Received: 11 November 2017, Accepted: 27 May 2018

### Abstract:

**Introduction:** One of the serious complications of diabetes is the delay in wound healing. Currently, in Iran, disinfectant solutions and antibiotics are used to treat wounds and prevent infection by stopping the growth of pathogenic agents. However it cannot stimulate and initiate the wound healing process. Herbal remedies have beneficial effects on the process of wound healing, and on the other hand due to fewer complications, the tendency to use them has increased. The aim of this study was to investigate the effect of alcoholic extract Carum Copticum on wound healing in induced diabetic rats.

**Methods:** In this study, 48 adult male rats were divided into four groups (n=12 each) including: control group (non-treated and non-diabetic rats), sham (eucerin-treated diabetic rats), the first experimental group (non-treated diabetic rats) and the second experimental group (raspberry-treated diabetic rats). Diabetes was induced by 55 mg/kg Streptozotocin (STZ) in three groups of rats. A wound with 3 cm length was created on the skin of back side of animals in all groups. The first experimental group was treated by eucerin and the second experimental group was treated by raspberry extract two times in a day. Microscopic and macroscopic studies were performed on wound healing process on 4th, 7th, 14th and 21st days.

**Results:** The findings showed that sham and the first experimental group had fewer healing effect comparing with control group. The speed of wound healing in raspberry extract-treated rats (the second Experimental group) had significantly increased in comparison with control group and the wound surface area has been significantly decreased in comparison with all other groups ( $P \leq 0.05$ ).

**Conclusion:** It seems that topical application of raspberry extract can accelerate the wound healing in diabetic rats and also materials in raspberry extract can stimulate the collagen synthesis and make wound contraction faster.

**Keyword:** Diabetes, Raspberry, Wound healing, Rat.

Conflict of Interest: No

\*Corresponding author: A. Shiravi, Email: shiravi738@yahoo.com

**Citation:** Tabatabaie S, Shiravi A, Hojati V. Investigation the effect of alcoholic extract carum copticum on wound healing among induced diabetic rats. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2018;13(2):1-7.