

## اثر تجویز همزمان متوکلوپرامید، بروموکریپتین و اسانس زیره بر تخمدان موش صحرایی

فاطمه عباسی هرمزی (DVM)<sup>۱</sup>، حسین نجف زاده ورزی (PhD)<sup>۲\*</sup>، بابک محمدیان (PhD)<sup>۳</sup>، سید رضا فاطمی طباطبایی (PhD)<sup>۲</sup>

۱- دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

۲- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

۳- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

دریافت: ۹۴/۱۱/۵، اصلاح: ۹۵/۱/۳۰، پذیرش: ۹۵/۳/۱۲

### خلاصه

**سابقه و هدف:** با توجه به کاربرد گیاهان دارویی در درمان بیماری‌های اندوکراین، از جمله کیست تخمدانی و از طرفی با توجه به خواص استروژنیک زیره، هدف مطالعه حاضر ارزیابی اثر اسانس زیره بر تغییرات هیستوپاتولوژیک تخمدان در موش صحرایی، در حضور یا عدم حضور آگونیست و آنتاگونیست دوپامینرژیک بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی مدل حیوانی، تعداد ۳۵ سرموش صحرایی ماده به ۷ گروه تقسیم شدند و به ترتیب نرمال سالین، متوکلوپرامید (۹۰ mg/kg داخل صفاقی)، بروموکریپتین (۴ mg/kg زیرجلدی)، متوکلوپرامید + بروموکریپتین، متوکلوپرامید + زیره (۴ mg/kg خوراکی)، زیره، بروموکریپتین + زیره به مدت ۱۰ روز دریافت کردند و سپس با آسان کشی موش‌ها بوسیله کلروفرم، تخمدان‌ها جدا گردید و با روش هیستوپاتولوژیک تعداد کیست تخمدانی، فولیکول‌های آنترزی و بالغ مطالعه شدند.

**یافته‌ها:** متوکلوپرامید تعداد فولیکول آنترزی ( $1/4 \pm 0/254$ ) و تعداد کیست‌های فولیکولی ( $2 \pm 0$ ) در چهار فیلد میکروسکوپی را به طور معنی داری افزایش داد ( $P \leq 0/002$ ). بروموکریپتین تعداد فولیکول‌های بالغ ( $1/4 \pm 0/254$ ) را بطور معنی داری افزایش داد ( $P \leq 0/024$ ). زیره تعداد فولیکول آنترزی ( $0/5 \pm 0/289$ ) و کیست فولیکولی ( $0/25 \pm 0/25$ ) را افزایش داد ولی از اثر متوکلوپرامید در افزایش تعداد کیست فولیکولی جلوگیری کرد ( $P = 0/004$ ). مصرف همزمان بروموکریپتین با زیره، تعداد کیست فولیکولی را به طور معنی داری افزایش داد ( $P = 0/002$ ).

**نتیجه گیری:** بر اساس نتایج این مطالعه زیره می‌تواند از ایجاد کیست تخمدانی توسط آنتاگونیست دوپامینرژیک ممانعت نماید. درحالی‌که درحضور آگونیست دوپامینرژیک، اثر کیست زایی دارد.

**واژه‌های کلیدی:** متوکلوپرامید، بروموکریپتین، زیره، هیستوپاتولوژی، تخمدان، موش صحرایی.

### مقدمه

از آنجایی که زیره یکی از چاشنی‌های غذایی تقریباً پرمصرف در کشور ما محسوب می‌شود و از آن بعنوان یک مکمل گیاهی در درمان چاقی و کاهش وزن استفاده می‌شود، شناخت مکانیسم عمل آن در ایجاد اثرات فارماکولوژیک یا عوارض و سمیت مهم بنظر می‌رسد با توجه به اینکه مطالعات کافی و همه جانبه ایی در این زمینه در دسترس نیست. بخصوص این که در منابع از خواص استروژنیک زیره ذکر شده و در مطالعات تجربی در مدل‌های حیوانی اثرات ضد باروری از آن در جنس نر گزارش شده است. به‌طوری‌که Shariati و همکاران گزارش نمودند که عصاره الکلی زیره سبز باعث تضعیف عملکرد بیضه و کاهش تستوسترون و اسپرماتوژنز می‌شود (۱). Saxena و همکاران بیان کردند که زیره می‌تواند به‌عنوان یک ماده ضد باروری در جنس نر محسوب گردد (۲). Gupta و همکاران اظهار داشتند که زیره سبز باعث مهار اسپرماتوژنز و ناباروری می‌شود بدون آن‌که اثرات سمی ظاهری را بروز دهد (۳). از طرفی مطالعه ایی در مورد تأثیر 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 بافت تخمدان از دیدگاه پاتولوژیک بپردازد و ثانیاً در تعقیب مکانیسم عمل آن از طریق سیستم دوپامینرژیک، تغییرات بافت تخمدان در مصرف همزمان آن با یک آگونیست دوپامینرژیک (بروموکریپتین) و آنتاگونیست دوپامینرژیک (متوکلوپرامید) بررسی گردد. علت انتخاب سیستم دوپامینرژیک بدین منظور بوده است که دوپامین مهارکننده فیزیولوژیک شناخته شده برای ترشح پرولاکتین می‌باشد و به رسپتورهای D<sub>2</sub> لاکتوتروف‌های هیپوفیز متصل می‌شود که در نهایت منجر به کاهش تولید و ترشح پرولاکتین می‌شود (۴۵). افزایش پرولاکتین خون می‌تواند در ایجاد کیست تخمدانی دخالت داشته باشد و در اغلب موارد درمان هیپرپرولاکتینمی با مصرف آگونیست دوپامینرژیک انجام می‌شود (۶). دوپامین یا آگونیست‌های دوپامینرژیک نه‌تنها در کاهش تومورهای تخمدانی مؤثر می‌باشد، بلکه می‌تواند عوامل تومور زا، از جمله پروتئین کیناز را در تخمدان مهار نماید، و رگ زایی تومور را کاهش (۷). بروموکریپتین آگونیست دوپامینرژیک (D<sub>2</sub> آگونیست) می‌باشد که در درمان گالاکتوره ناشی از هیپرپرولاکتینمی استفاده می‌شود (۸ و ۹). متوکلوپرامید

این مقاله حاصل پایان نامه خانم فاطمه عباسی هرمزی دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز می‌باشد.

\* مسئول مقاله: دکتر حسین نجف زاده ورزی

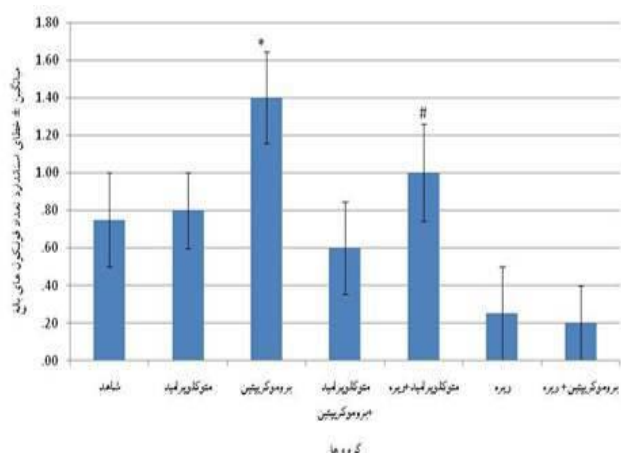
آدرس: اهواز، دانشگاه شهید چمران، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم پایه. تلفن: ۰۶۱-۳۳۳۳۰۰۷۳

E-mail: najafzadeh@scu.ac.ir

### یافته ها

در بررسی های میکروسکوپی در گروه اول تا هفتم به ترتیب  $0/75 \pm 0/25$ ،  $0/8 \pm 0/2$ ،  $0/24 \pm 0/14$ ،  $0/24 \pm 0/6$ ،  $0/25 \pm 0/25$ ،  $0/25 \pm 0/2$ ،  $0/24 \pm 0/2$  تعداد فولیکول بالغ، شمارش شد. از نظر آماری تعداد فولیکول شمارش شده در گروه سوم (بروموکریپتین به تنهایی) نسبت به گروه چهارم (بروموکریپتین + متوکلوپرامید) با  $p=0/024$ ، گروه ششم (زیره) با  $p=0/003$  و گروه هفتم (زیره + بروموکریپتین) با  $p=0/001$ ، از نظر آماری معنی دار بود.

همچنین در گروه پنجم (زیره + متوکلوپرامید) با گروه ششم با  $p=0/034$  و گروه هفتم با  $p=0/019$  از نظر آماری معنی دار بود. متوکلوپرامید تعداد فولیکول های آنژی از به شدت افزایش یافت درحالی که در گروه شاهد و گروه سوم (بروموکریپتین به تنهایی) و گروه چهارم (بروموکریپتین + متوکلوپرامید) هیچ فولیکول آنژی در ۴ فیلد میکروسکوپی از هر لام مشاهده نشد (نمودار ۱). در گروه دوم (متوکلوپرامید به تنهایی) میانگین تعداد فولیکول آنژی  $0/254 \pm 0/14$  بوده است که از نظر آماری با تمام گروه ها معنی دار بود ( $p \leq 0/002$ ). در گروه پنجم (متوکلوپرامید + زیره) میانگین تعداد فولیکول آنژی  $0/211 \pm 0/33$  بوده است که فقط با گروه دوم تفاوت معنی دار داشت. همچنین در گروه ششم (زیره) و گروه هفتم (زیره + بروموکریپتین) میانگین تعداد فولیکول آنژی به ترتیب  $0/289 \pm 0/5$  و  $0/2 \pm 0/2$  بود که میانگین در این گروه نیز فقط با گروه دریافت کننده متوکلوپرامید معنی دار بود (نمودار ۲). در گروه شاهد (نرمال سالین)، گروه سوم (بروموکریپتین به تنهایی) و گروه چهارم (متوکلوپرامید + بروموکریپتین) هیچ گونه کیست فولیکولی مشاهده نشد، درحالی که بیشترین تعداد کیست فولیکولی در گروه دریافت کننده متوکلوپرامید با میانگین عددی  $2 \pm 0$  بود که این میانگین نسبت به سایر گروه ها از نظر آماری معنی دار بود ( $p \leq 0/001$ ). در گروه پنجم (متوکلوپرامید + زیره) میانگین تعداد کیست  $0/211 \pm 0/33$  بوده است. که این میانگین از نظر آماری با بقیه گروه های تحت مطالعه معنی دار بود با  $(p < 0/001)$ . در گروه دریافت کننده زیره، میانگین کیست های شمارش شده  $0/25 \pm 0/25$  بود و در گروه هفتم (زیره + بروموکریپتین) میانگین کیست  $0/24 \pm 0/6$  عدد بوده است که با بقیه گروه ها بجز زیره به تنهایی از نظر آماری معنی دار بود (نمودار ۳).



نمودار ۱. مقایسه میانگین تعداد فولیکول های بالغ در گروه های مختلف

\* بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه ۳ با گروه ۴، ۶ و ۷ می باشد ( $p \leq 0/024$ ).

# بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه ۶ و ۷ می باشد ( $p \leq 0/034$ ).

آنتاگونیست رسپتورهای D2 دوپامینرژیک 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 می باشد. آلدئید 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 فراورده شیرافزا، 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).

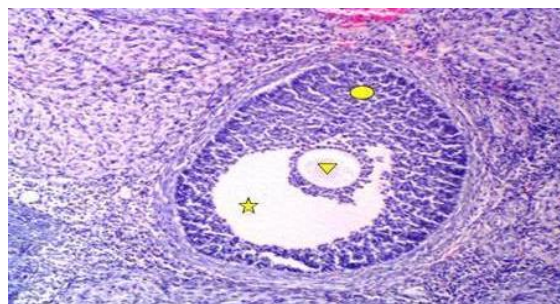
به علاوه در مطالعات حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شده است که زیره فعالیت آنتی گلیسمی دارد و می تواند عوارض دیابت را کاهش دهد (۱۳). در مطالعه بالینی نشان داده شد که زیره سبز در کاهش عوارض گوارشی بدنبال سزارین اورژانسی مشابه و حتی موثرتر از شیر منیزی می باشد (۱۴). زیره دارای خواص ضد میکروبی هم می باشد بطوری که اسانس زیره سبز دارای عملکرد مهارتی و قارچ کشی مناسبی علیه اسپریژیلوس فومیگاتوس و اسپریژیلوس پارازیٹیکوس می باشند (۱۵).

با توجه به خواص استروژنیک زیره، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر اسانس زیره بر تغییرات هیستوپاتولوژیک تخمدان موش صحرایی در حضور و عدم حضور آگونیست دوپامینرژیک (بروموکریپتین) و آنتاگونیست دوپامینرژیک (متوکلوپرامید) جهت شناخت بیشتر اثر آن می باشد.

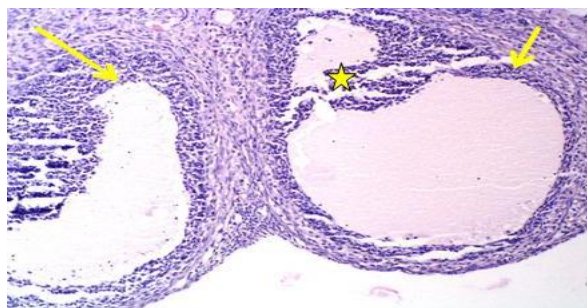
### مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی مدل حیوانی، تعداد ۳۵ سرموش صحرایی ماده نژاد ویستار، بالغ و محدوده وزنی  $20 \pm 20$  گرم (در هر گروه ۵ سر) استفاده شد. این موش ها در ۷ گروه به ترتیب 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 میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی به مدت ۱۰ روز (۱۶ و ۱۷)، اسانس زیره به مدت ۱۰ روز و گروه آخر اسانس زیره و بروموکریپتین را بصورت همزمان به مدت ۱۰ روز دریافت کردند. در روز یازدهم پس از تجویز داروها، موش ها با کلرفرم آسان کشی شده و تخمدان ها جدا گردید. تخمدان ها در بافر فرمالین ۱۰ درصد فیکس شدند. سپس از آن ها مقاطع بافتی با روش معمول تهیه شد و برای مطالعه پاتولوژیکی، با هماتوکسیلین و اتوزین رنگ آمیزی شدند. نمونه ها با استفاده از میکروسکوپ نوری بررسی شد و تعداد فولیکول های بالغ و آنژی و کیست تخمدانی در چهار فیلد میکروسکوپی شمارش گردید.

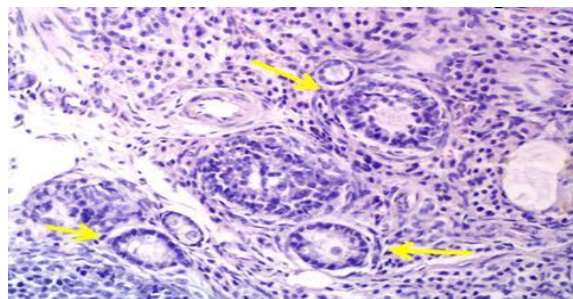
نتایج به دست آمده از گروه های مختلف آزمایشی از نظر آماری و به کمک نرم افزار SPSS و آزمون آنالیز واریانس و پس از آزمون LSD مقایسه و ارزیابی شد و  $p \leq 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.



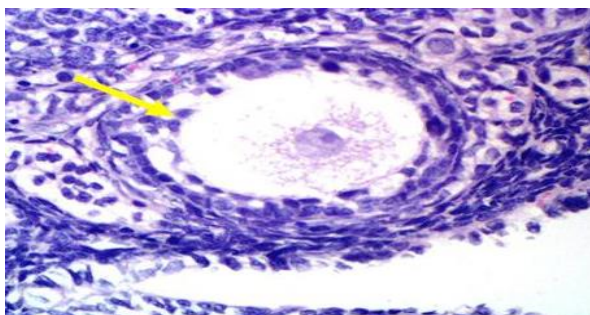
شکل ۱. ساختار یک فولیکول بالغ - فضای آنتروم (ستاره) - تخمک (مثلث) و سلول‌های گرانولوزا (دایره). رنگ آمیزی (هماتوکسیلین و ائوزین  $\times 20$ ) در گروه شاهد



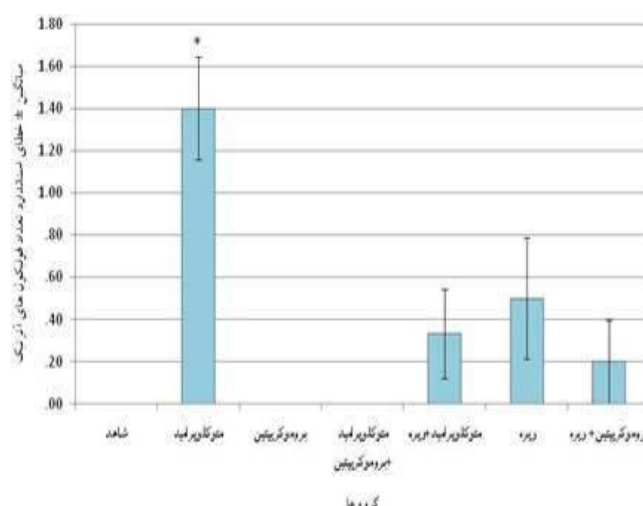
شکل ۲. ساختار دو کیست (پیکان). در این تصویر دژنه شدن سلول‌های گرانولوزا (ستاره) مشاهده می‌شود (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین  $\times 10$ ) در گروه دریافت‌کننده متوکلوپرامید



شکل ۳. ساختار فولیکول‌های اولیه (پیکان‌ها). وجود یک لایه بافت پوششی مکعبی ساده (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین  $\times 20$ ) در گروه دریافت‌کننده بروموکریپتین

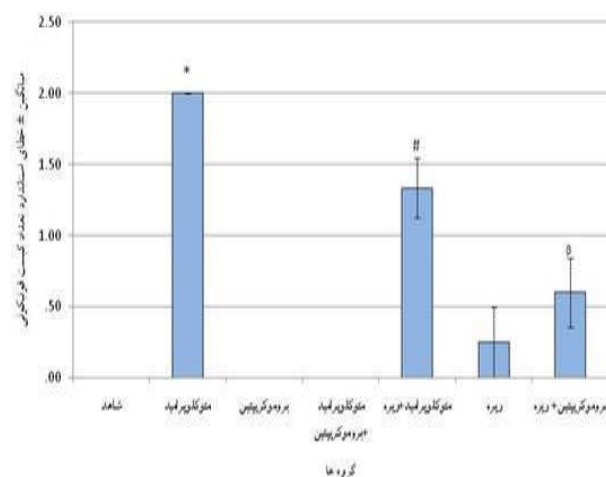


شکل ۴. ساختار فولیکول آنترزی. در این تصویر به پیکنوز شدن سلول‌های گرانولوزا (پیکان) توجه شود (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین  $\times 40$ ) در گروه‌های دریافت‌کننده متوکلوپرامید + زیره



نمودار ۲. مقایسه میانگین تعداد فولیکول‌های آنترزی در گروه‌های مختلف

\* بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه دریافت‌کننده متوکلوپرامید با سایر گروه ( $P < 0.02/0$ ).



نمودار ۳. مقایسه میانگین تعداد کیست‌های فولیکولی در گروه‌های مختلف

\* بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه ۲ با سایر گروه‌ها می‌باشد ( $P < 0.04/0$ ). # بیانگر اختلاف معنی‌دار

بین گروه ۵ با سایر گروه‌ها می‌باشد ( $P < 0.02/0$ ). β بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه ۷ با سایر گروه‌ها

به جز گروه ۶ است ( $P < 0.16/0$ ).

در بررسی میکروسکوپی تخمدان‌های گروه شاهد، ساختارهای طبیعی مشاهده شد (شکل ۱) فولیکول رسیده (بالغ) و نمایی از فولیکول اولیه به‌خوبی مشخص است. در گروه دوم کسیت و فولیکول آنترزی مشاهده گردید (شکل ۲). در گروه سوم (بروموکریپتین به‌تنهایی) تعداد زیادی فولیکول بالغ و فولیکول اولیه مشاهده شد (شکل ۳). ولی فولیکول آنترزی یا کیست فولیکولی مشاهده نگردید. در بررسی میکروسکوپی تخمدان گروه چهارم (بروموکریپتین + متوکلوپرامید) کیست و فولیکول آنترزی مشاهده نشد و نمای میکروسکوپی این تخمدان‌ها طبیعی به نظری رسد و تعدادی فولیکول بالغ مشاهده شد. در گروه دریافت‌کننده زیره + متوکلوپرامید (گروه پنجم) علاوه بر حضور فولیکول‌های رسیده، تعداد قابل‌ملاحظه‌ای فولیکول آنترزی و کیست فولیکولی مشاهده شد (شکل ۴). در گروه دریافت‌کننده زیره به‌تنهایی و همچنین زیره به همراه بروموکریپتین، علاوه بر مشاهده فولیکول‌های بالغ، فولیکول آنترزی و کیست فولیکولی مشاهده گردید.

## بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر مشاهده شد که با مصرف متوکلوپرامید، تعداد فولیکول آنترزی و هم تعداد کیست‌های فولیکولی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد افزایش یافت. متوکلوپرامید به‌عنوان یک داروی آنتاگونیست دوپامینرژیک بر روی رستپورهای مختلف دوپامینی از جمله D2 اتصال پیدا کرده و مانع اثر دوپامین می‌شود. به نظر می‌رسد که متوکلوپرامید با تغییر در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان، عملکرد سلول‌های تخمدان را تغییر می‌دهد. در مطالعه Li و همکاران مصرف متوکلوپرامید موجب افزایش پرولاکتین و کاهش استروژن، پروژسترون، LH و FSH در موش‌های صحرایی شد. متوکلوپرامید با افزایش پرولاکتین می‌تواند ایجاد کیست نماید (۱۸). سولپراید (آنتاگونیست دوپامینرژیک) موجب هایپرپرولاکتینمی می‌شود که این عمل را از طریق تغییر در هورمون‌های تولیدمثلی از جمله پرولاکتین، استروژن، LH و FSH انجام می‌دهد (۱۹). در مطالعه حاضر بروموکریپتین به‌تنهایی، تعداد فولیکول بالغ را نسبت به سایر گروه‌ها افزایش داد و حتی از گروه شاهد بیشتر بود. درحالی‌که در این گروه فولیکول آنترزی و کیست فولیکولی مشاهده نشد. از آنجایی که بروموکریپتین آگونیست رستپور دوپامینرژیک می‌باشد، همانند دوپامین باعث کاهش ترشح پرولاکتین می‌شود و اثر پرولاکتین در ایجاد کیست تخمدانی را خنثی می‌کند. بروموکریپتین در موش‌های ماده موجب حفظ پرولاکتین در محدوده گروه شاهد شده ولی با اثر متوکلوپرامید که همان افزایش پرولاکتین است مقابله کرد (۱۸). بروموکریپتین به‌تنهایی یا در ترکیب با گلیپزاید (Glipizide) می‌تواند هایپرگلیسمی را درمان کند که این خاصیت، می‌تواند در افراد چاق یا دیابتی در کاهش اختلالات اندوکرینی، از جمله کیست فولیکولی مفید باشد (۲۰). همچنین شیوع و شدت سندرم پر تحرکی تخمدان (Ovarian hyperstimulation syndrome) در انسان با تجویز بروموکریپتین به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای کاهش یافت (۲۱). در بیماران دچار گالاکتوره ایدئوپاتیکی مصرف بروموکریپتین می‌تواند 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 موش‌های صحرایی نر، باعث تغییراتی در پارامترهای باروری در موش می‌شود (۲۳). همچنین آگونیست دوپامینرژیک و بروموکریپتین می‌توانند از هایپرپرولاکتینمی در موش ترانسژنیک جلوگیری نمایند (۲۴). در مطالعه حاضر تجویز زیره به‌تنهایی در مقایسه با گروه شاهد تعداد فولیکول آنترزی را به‌طور معنی‌داری افزایش داد. درحالی‌که مصرف هم‌زمان زیره با متوکلوپرامید توانست

اثر متوکلوپرامید را در ایجاد فولیکول آنترزی به‌طور معنی‌داری کاهش دهد. همچنین اثر زیره در ایجاد کیست فولیکولی مشابه تغییرات فولیکول آنترزی بوده به‌طوری‌که در مصرف زیره به‌تنهایی تعدادی کیست فولیکولی، مشاهده شد. زیره توانست اثر شدید متوکلوپرامید را در ایجاد کیست فولیکولی به‌طور معنی‌داری کاهش دهد. از طرفی بروموکریپتین نتوانست تأثیر قابل‌ملاحظه‌ای بر اثرات زیره بر روی تعداد فولیکول‌های بالغ، فولیکول آنترزی و کیست فولیکولی داشته باشد. در مطالعه ایی نشان داده شد که زیره تأثیری بر وزن موش‌ها نداشته اما موجب تغییراتی در اسپرماتوژنز شامل کاهش معنی‌داری در تعداد اسپرماتیت‌ها و اسپرماتوسیت‌های اولیه و ثانویه شد. همچنین تعداد سلول‌های سرتولی و سلول‌های بالغ لیدیگ و مقدار تستوسترون کاهش یافت و تغییر در حرکت اسپرم، تراکم و مورفولوژی آن‌ها منجر با ناباروری گردید (۲). در مطالعه مشابیهی Gupta و همکاران مشاهده کردند که عصاره متانولی بر وزن موش‌های صحرایی نر تأثیر نداشته اما وزن بیضه‌ها، اپی دیدیم و وزیکول سیمینال و پروستات شکمی را به‌طور معنی‌داری کاهش داد و کاهش باروری حدود ۷۰ درصد بود. به‌علاوه مقادیر هورمون‌های جنسی و تعداد سلول‌های بیضه کاهش یافت (۳). به نظر می‌رسد که زیره با خواص استروژنیک و احتمالاً افزایش پرولاکتین بر روی سیستم تولیدمثلی تأثیر بگذارد. بخصوص در ایجاد کیست تخمدانی موجب کاهش میزان باروری شود که احتمالاً از طریق رستپورهای دوپامینرژیک و یا تقویت عمل دوپامین عمل می‌کند. اثرات مشابه با برخی گیاهان دیگر نیز گزارش شده است به‌طوری‌که Wang و همکاران بیان کردند که عصاره آبی گیاه Fructus Hordei germinatus اثر آنتی هایپرپرولاکتینمی دارد که این اثر را از طریق رستپورهای دوپامینی انجام می‌دهد (۱۰). مطالعه حاضر نشان داد که زیره می‌تواند از ایجاد کیست تخمدانی توسط آنتاگونیست دوپامینرژیک مانعت نماید درحالی‌که در حضور آگونیست دوپامینرژیک، اثر کیست‌زایی دارد اگرچه مطالعات بیشتری بخصوص اندازه‌گیری پرولاکتین، استروژن، پروژسترون، LH و FSH نیاز می‌باشد تا بتوان دقیق‌تر در مورد مکانیسم اثر زیره سبز بر تغییرات بافت تخمدان اظهار نظر کرد.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه شهید چمران اهواز جهت حمایت مالی از این تحقیق تقدیر و تشکر می‌گردد.

## The Effect of Concurrent Administration of Metoclopramide, Bromocriptine and Cumin Essential Oils on Rat Ovary

F. Abbasi Hormozi (DVM)<sup>1</sup>, H. Najafzade Varzi (PhD)<sup>\*2</sup>, B. Mohammadian (PhD)<sup>3</sup>,  
S.R. Fatemi Tabatabae (PhD)<sup>2</sup>

1. Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I.R.Iran

2. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I.R.Iran

3. Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 18(7); Jul 2016; PP: 55-61

Received: Jan 25<sup>th</sup> 2016, Revised: Apr 18<sup>th</sup> 2016, Accepted: Jun 1<sup>st</sup> 2016

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Due to the use of medicinal plants in the treatment of endocrine diseases, including ovarian cyst and on the other hand, according to the estrogenic properties of cumin, the aim of this study was to evaluate the effect of cumin oil on histopathological changes in the rat ovary, in the presence or absence of dopaminergic agonists and antagonists.

**METHODS:** In this experimental animal models study, 35 female rats were divided into 7 groups, they received, saline, metoclopramide (90 mg/kg intraperitoneal), bromocriptine (4mg/kg subcutaneous), metoclopramide, bromocriptine, metoclopramide, cumin (4mg/kg oral), cumin, bromocriptine, cumin, for 10 days, respectively and then sacrificed by chloroform, then ovaries were removed and the number of ovarian cysts, follicular atresia and mature follicles were studied by histopathological methods.

**FINDINGS:** Metoclopramide significantly increased, the number of follicle atresia ( $1.4 \pm 0.254$ ) and the number of follicular cysts ( $2 \pm 0$ ) in four field microscopy ( $p \leq 0.002$ ). Bromocriptine increased significantly, the number of mature follicles ( $1.4 \pm 0.254$ ). Cumin increased, the number of follicle atresia ( $0.5 \pm 0.289$ ) and follicular cysts but prevented the effect of metoclopramide in increasing the number of follicular cysts.

**CONCLUSION:** The results of this study showed that cumin can prevent ovarian cysts by dopaminergic antagonists. While in the presence of dopaminergic agonis has cyst-forming effect.

**KEY WORDS:** Metoclopramide, Bromocriptine, Cumin, Histopathology, Ovary, Rat.

### Please cite this article as follows:

Abbasi Hormozi F, Najafzade Varzi H, Mohammadian B, Fatemi Tabatabae SR. The Effect of Concurrent Administration of Metoclopramide, Bromocriptine and Cumin Essential Oils on Rat Ovary. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(7):55-61.

**\*Corresponding author: H. Najafzade Varzi (PhD)**

**Address:** Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, I.R.Iran.

**Tel:** +98 61 33330073

**Email:** najafzadeh@scu.ac.ir

## 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 Univ.* 2005;13(50):8-13. [In Persian]
2. Saxena P, Gupta R, Gupta RS. Contraceptive studies of isolated fraction of *cuminum cyminum* in male albino rats. *Nat Prod Res.* 2015; 29(24):2328-31.
3. Gupta RS, Saxena P, Gupta R, Kachhawa JB. Evaluation of reversible contraceptive of *cuminum cyminum* in male albino rats. *Contraception.* 2011;84(1):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. *Endocrinology.* 1999;140(11):5348-55.
5. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev.* 2001;22(6):724-63.
6. Sarkar DK, Chaturvedi K, Oomizu S, Boyadjieva NI, Chen CP. Dopamine, dopamine D2 receptor short isoform, transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1, and TGF- $\beta$  Type II receptor interact to inhibit the growth of pituitary lactotropes. *Endocrin.* 2005;146(10): 4179-88.
7. Moreno-Smith 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(5): 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(14):904-9.
9. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, Popovic V. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(1):77-84.
10. Wang X, Ma L, Zhang E, Zou JI, Guo H, Peng SW, et al. Water extract of *fructus Hordei germinatus* shows antihyperprolactinemia activity via dopamine D2 receptor. *Evid Based Comp Alt Med.* 2014;2014:579054.
11. Shahrzad S, Ghaziani T, Ansari Sh. A comprehensive textbook of drug information, 3<sup>th</sup>ed. 2002; p:771-2. [In Persian]
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(8-9):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(8-9):2030-6.
14. Sakhavar N, Mirteimoori M. Comparison of *cuminum cyminum* with milk of magnesia in prevention of gastrointestinal discomforts after. *J Babol Univ Med Sci.* 2009;10(6):42-8. [In Persian]
15. Minooeian Haghighi M, Khosravi A. Inhibition and destruction effects of *cuminum cyminum*, *Ziziphora clinopodioides* and *Cigella sativa* essences on *aspergillus* cells. *J Babol Univ Med Sci.* 2013;15(6):25-35. [In Persian]
16. Mohiti- Ardekani J, Akbarian Z, Nazarian A. Effects of Cumin (*Cuminum cyminum*) oil on serum glucose and lipid levels of rats. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2012;19(3):387-97. [In Persian]
17. Dhandapani S, Subramanian VR, Rajagopal S, Namasivayam N. Hypolipidemic effect of *Cuminum cyminum* L. on alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacol Res.* 2002;46(3):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(2):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(2):193-206.
20. Kumar VSH, MB V, AN P, Aithal S, Baleed SR, Patil UN. Bromocriptine, a dopamine (D2) receptor agonist, used alone and in combination with glipizide in sub-therapeutic doses to ameliorate hyperglycaemia. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(9):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(2):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 Univ.* 2006(52). 241-51. [In Persian]
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(1):33-40.[In Persian]
24. Ratner LD, Gonzalez B, Ahtiainen P, Di Giorgio NP, Poutanen M, Calandra RS, Huhtaniemi IT, Rulli SB. Short-term pharmacological suppression of the hyperprolactinemia of infertile hCG-overproducing female mice persistently restores their fertility. *Endocrin.* 2012;153(12):5980-92.