

## اثرات عصاره سیر بر پدیده مهار منتشرشونده در بافت نئوکورتیکال مغز رت

حسین حقیر<sup>۱</sup>، علی گرجی<sup>۲</sup>، جواد حامی<sup>۳</sup>

### چکیده

زمینه و هدف: هدف از مطالعه حاضر، تعیین اثر عصاره سیر بر خصوصیات پدیده مهار منتشرشونده قشری (CSD) به عنوان عامل ایجاد آورا، سردردهای میگرنی و احتمالاً سایر علائم عصبی در نئوکورتکس مغز رت می‌باشد. روش تحقیق: در این مطالعه تجربی، پس از القاء CSD با دو روش تزریق *KCl* و شستشو در مایع مغزی- نخاعی مصنوعی (*aCSF*) حاوی غلظت کم *NaCl* در برش‌های قشر حسی- پیکری مغز رت، در روش اول برش‌ها به مدت ۶۰ دقیقه با غلظت‌های مختلف عصاره سیر (۱، ۱۰، ۵۰ و  $100 \mu\text{mol/L}$ ) شستشو داده شدند و در روش دوم در معرض عصاره سیر با غلظت  $50 \mu\text{mol/L}$  قرار گرفتند. برش‌های مغز شاهد در هر دو روش، پس از القاء CSD تنها با *CSF* حاوی غلظت کم الکل شستشو شدند. خصوصیات CSD شامل دفعات بروز، دامنه، مدت و سرعت انتشار توسط ثبت پتانسیل خارج سلولی اندازه‌گیری شد و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: در مدل القاء CSD با *KCl*، عصاره سیر توانست در تمام غلظت‌های مورد آزمایش، به صورت وابسته به دوز، دامنه و نسبت CSD قبل و بعد را به صورت معنی‌داری کاهش دهد ( $P=0.006$ )؛ ولی در مدت ( $P=0.08$ ) و سرعت ( $P=0.04$ ) آن تأثیری نداشت. در روش دوم، افزودن عصاره سیر به محلول شستشو باعث کاهش معنی‌دار دامنه ( $P=0.03$ ) و دفعات بروز ( $P=0.06$ ) CSD گردید. مدت CSD در این مدل نیز تغییر آماری معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که سیر قادر است از ایجاد و گسترش پدیده CSD پیشگیری نماید.

واژه‌های کلیدی: سیر، نئوکورتکس، مهار منتشرشونده، میگرن.

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۰؛ ۱۸(۴): ۲۳۱-۲۴۱

دریافت: ۱۳۸۹/۵/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۰/۶/۸

<sup>۱</sup>نویسنده مسؤول، دانشیار، گروه آموزشی علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران  
آدرس: مشهد- میدان آزادی (پارک)- مجتمع پردیس دانشگاه- دانشکده پزشکی- گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی  
تلفن: ۰۵۱۱-۸۰۰۲۵۲۵-۰۵۱۱-۸۰۰۲۴۸۴ نامبر: ۰۵۱۱-۸۰۰۲۴۸۴ پست الکترونیک: drhaghir@yahoo.com

<sup>۲</sup>استاد، گروه نورو فیزیولوژی، دانشگاه مونستر، آلمان

<sup>۳</sup>دانشجوی دکتری تخصصی علوم تشریحی، گروه آموزشی علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

## مقدمه

از سالیان دور و در بسیاری از تمدن‌های مختلف قدیم، از گیاهان مختلف به عنوان دارو و در جهت پیشگیری و درمان بیماری‌های گوناگون استفاده شده است (۲،۱). سیر<sup>۱</sup> (*Allium sativum L.*) گیاهی خوراکی و دارویی از خانواده *Liliaceae* است که در طب قدیم ایران در درمان بیماری‌های مختلفی مورد استفاده قرار می‌گرفته است (۴،۳). ابوعلی سینا در کتاب قانون، از سیر به عنوان گیاهی مفید در درمان بیماری‌های مفصلی، درد دندان، سرفه مزمن، عفونت‌های انگلی، مارگزیدگی، بیماری‌های زنان، عفونی و سردرد، به خصوص سردردهای یک طرفه یاد کرده است (۵). به دلیل اعتقاد گسترده به خواص درمانی سیر در بین عامه مردم، در طب جدید نیز به سیر به عنوان یک داروی گیاهی توجه خاصی شده است (۴،۳).

امروزه نیز تحقیقات وسیعی در رابطه با ترکیبات موجود در سیر و خواص درمانی آن صورت گرفته است. طبق بررسی‌های انجام شده، ماده اصلی و مؤثر موجود در عصاره آبی سیر یا سیر خام، هموژنیزه آلی‌سین<sup>۲</sup> نام دارد (۶). یکی از اشکال دارویی سیر که مطالعات وسیعی روی آن صورت گرفته، عصاره سیر کهنه است. عصاره سیر کهنه، به برش‌های سیر خامی اطلاق می‌شود که بیش از یک سال و نیم در داخل اتانول ۲۰ درصد و در دمای ۱۵-۲۰ درجه نگهداری شده‌اند؛ این فرآیند موجب کاهش قابل توجهی از محتوای آلی‌سین و افزایش فعالیت برخی مواد جدید از جمله اس-آلیل سیستئین (*SAC*)، اس-۱- پروپنیل سیستئین، ال-آرژینین، آلکسین، اس-آلیل مرکاپتوسیستئین، آللیل سولفیت‌ها، سلنیوم و سایر ترکیبات می‌شود (۸،۷). این ترکیبات، بسیار پایدار بوده و بنابراین خواص بالقوه درمانی عصاره سیر کهنه و ترکیبات موجود در آن بر روی *CNS* امروزه مورد توجه خاصی قرار گرفته است (۸).

مهار منتشرشونده قشری (*CSD*) پدیده‌ای است که در

طی آن، یک موج دپلاریزاسیون نورونی- گلیایی با سرعت ۳-۵ میلی‌متر در دقیقه، در قشر مغز، منتشر و متعاقباً موجب کاهش شدید و موقتی فعالیت بیوالکتریکی در آن منطقه قشری می‌شود (۹). شواهد فراوانی مؤید آن است که *CSD*، عامل زمینه‌ای در حملات میگرنی می‌باشد (۹،۱۰). امواج شبیه به آنچه در آزمایشات حیوانی در جریان *CSD* ثبت شده، در جریان مرحله آورا در حملات میگرنی نیز مشاهده شده است (۱۰). پدیده *CSD* بر اساس شواهد فراوان، در ایجاد درد در جریان حملات میگرنی نیز نقش بسزایی بازی می‌کند (۱۰،۱۱). انتشار این پدیده در قشر حسی- پیکری باعث افزایش فعالیت بیوالکتریک هسته سه قلوبی می‌شود که عامل اصلی ایجاد دردهای میگرنی است (۱۱-۱۳).

در تحقیقات دهه‌های اخیر، علاوه بر تثبیت نقش سیر در درمان بیماری‌ها به خصوص بیماری‌های قلبی- عروقی، نقش آن در درمان عوارض سیستم عصبی مرکزی نیز به اثبات رسیده است (۱۴). طبق مطالعه صورت گرفته، سیر دارای خواص ضد استرس، ضد پیری و بهبود حافظه و یادگیری می‌باشد (۱۵-۱۷)؛ علاوه بر این، عصاره سیر کهنه، اثرات محافظتی بر روی مغز داشته و از فراموشی<sup>۳</sup>، آپوپتوز نورونی، آلزایمر و سایر بیماری‌های نورودژنراتیو جلوگیری می‌کند (۱۴،۱۸،۱۹).

*Dhingra* و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که عصاره الکلی سیر، از طریق مهار سطح مونوآمین‌اکسیدازها<sup>۴</sup> و افزایش سطح نوراپی‌نفرین، دوپامین و سروتونین و کاهش سطح گابا در مغز موش می‌تواند خاصیت شبه ضد افسردگی داشته باشد؛ همچنین سیر می‌تواند با گیرنده‌های مختلف مغزی از جمله آدنورسپتورهای  $\alpha 1$ ، گیرنده‌های دوپامینی *D2*، رسپتورهای گابا آرژیک و سروتونرژیک عملکرد متقابل داشته باشد (۲۰).

با توجه به موارد فوق، احتمالاً سیر می‌تواند از طریق تداخل عمل با سیستم‌های نوروترانسمیتری، باعث مهار

قرار گرفتند و به طور مداوم توسط مایع  $aCSF$  حاوی اکسیژن (۱/۵ تا ۲ میلی‌لیتر در دقیقه) در دمای ۳۲ درجه سانتی‌گراد شستشو داده شدند. مخلوط گازی مرطوب و گرم حاوی ۹۵٪ اکسیژن و ۵٪  $CO_2$  بر روی سطح برش‌های مغزی هدایت شد.

### تهیه عصاره سیر

عصاره سیر<sup>۳</sup> از شرکت *Caelo* (Hilden, Germany) خریداری گردید. این ماده در اتانول حل شده و غلظت نهایی اتانول در آن کمتر از ۰/۱٪ بود ( $MW=177/22$ ). تمام محلول‌های مورد استفاده در گروه شاهد دارای غلظت مشابهی (کمتر از ۰/۱٪) از اتانول بودند.

### ثبت امواج بیوالکتریک

پتانسیل خارج سلولی، به وسیله میکروالکترودهای شیشه‌ای ( $150 \text{ mmol/l NaCl}$ ;  $2-10 \text{ M}\Omega$ ) که به وسیله پل‌های  $Ag/AgCl-KCl$  به یک آمپلی‌فایر (*NL 102G*, *Neurolog System, Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, UK*) وصل می‌شدند، اندازه‌گیری گردید. دو میکروالکتروده در لایه‌های سوم و پنجم قشر مغز قرار داده شدند و امواج بیوالکتریکی خارج سلولی به وسیله یک دستگاه ثبت جوهری<sup>۴</sup> و یک اسیلوسکوپ کامپیوتری<sup>۵</sup> ثبت (*LeCroy GmbH, Heidelberg, Germany*) گردید (۲۱-۲۳).

### ایجاد CSD

در این تحقیق از دو روش برای ایجاد CSD استفاده گردید:

#### روش اول

یک الکتروده شیشه‌ای حاوی  $KCl$  ۲ مولار بر روی یک پایه نگه‌دارنده مخصوص قرار داده شد و به وسیله یک لوله پلاستیکی به دستگاه تزریق با فشار (*Narishige, Tokyo*)

CSD گردد؛ لذا این تحقیق با هدف تعیین اثرات عصاره سیر بر روی خصوصیات پدیده مهار منتشرشونده در قشر حسی-پیکری مغز موش‌های صحرایی به عنوان عامل زمینه‌ای حملات میگرنی طراحی گردید.

### روش تحقیق

#### تهیه برش‌ها

این مطالعه تجربی، بر اساس روش کار توصیف شده در مطالعات قبلی (۲۱-۲۳) بر روی قشر حسی-پیکری مغز موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد *Wistar* (با وزن ۲۵۰-۳۵۰ گرم) انجام گردید. مغز ۳۰ حیوان مورد آزمایش، پس از بیهوشی عمیق با متوهگزیتال<sup>۱</sup> (دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی)، (*Brevimytal, Lilly, Giessen, Germany*) و قطع سر، با احتیاط از مجموعه خارج و داخل مایع مغزی-نخاعی صناعتی  $aCSF$ <sup>۲</sup> سرد (۱-۴ درجه سانتی‌گراد) قرار گرفت. مخچه از بقیه مغز و سپس دو نیمکره توسط یک برش ساژیتال میانی از یکدیگر جدا شدند. در ادامه، از قشر حسی-پیکری تمام مغزها به وسیله ویراتوم، برش‌های تاجی با ضخامت  $500 \mu\text{m}$  تهیه و در  $aCSF$  با دمای ۲۸ درجه سانتی‌گراد که شامل ترکیب زیر بود، برای مدت حداقل یک ساعت قرار گرفتند:

$NaCl$  (124mmol/l),  $KCl$  (4mmol/l),  $CaCl_2$

(1/0mmol/l),  $NaH_2PO_4$  (1/24mmol/l),  $MgSO_4$

(1/3mmol/l),  $NaHCO_3$  (26mmol/l),  $Glucose$

(10mmol/l)

$PH$  محلول با استفاده از اکسیژن (۱/۳۵) مخلوط با  $CO_2$  (۱/۵) در حد ۷/۴ ثابت نگه داشته شد. پس از گذشت ۳۰ دقیقه از انکوباسیون، غلظت کلرید کلسیم به  $2 \text{ mmol/l}$  افزایش یافت. برش‌ها تک تک به اتاقک‌های ثبت امواج بیوالکتریکی از نوع *Interphase* منتقل شدند؛ بر روی یک صفحه شفاف

آزمایش قرار گرفت. در گروه شاهد به جای تجویز عصاره سیر در این مرحله از *aCSF* حاوی الکل با غلظت کمتر از  $1/3/1$  استفاده شد.

(۴) شستشوی عصاره سیر از روی برش، به وسیله مایع *aCSF* (۴۵ دقیقه-کنترل ثانویه) و سومین تزریق *KCl* (*CSD3*) (۲۱).

#### روش دوم

این روش نیز در چهار مرحله به شرح زیر صورت گرفت:

(۱) مرحله کنترل اولیه؛ بافت قشر مغز جهت مشاهده *CSD* خودبخودی به مدت ۳۰ دقیقه به وسیله *aCSF* شستشو داده شدند.

(۲) مرحله شستشوی برش‌ها با *aCSF* به تنهایی یا همراه با عصاره سیر در غلظت  $50 \mu\text{mol/L}$  به مدت ۶۰ دقیقه.

(۳) مرحله شستشوی برش‌ها با *aCSF* دارای غلظت کم کلرید سدیم به تنهایی یا همراه با عصاره سیر در غلظت  $50 \mu\text{mol/L}$  به مدت ۶۰ دقیقه.

(۴) مرحله شستشوی عصاره سیر به وسیله *aCSF* (کنترل ثانویه) (۲۱).

#### تجزیه و تحلیل آماری

تمام اطلاعات به شکل میانگین و خطای معیار ( $Mean \pm SEM$ ) ارائه شده است. با توجه به نتایج آزمون *K-S* جهت نرمال بودن متغیرها، مقایسه بین دو گروه به وسیله آزمون غیر پارامتری *Mann-Whitney* و مقایسه بین چند گروه توسط آزمون *ANOVA* با پس‌آزمون *Kruskal-wallis* انجام گرفت. مقدار *P* کمتر از  $0/05$  معنی‌دار تفسیر شد.

کلیه مراحل انجام این طرح تحقیقاتی توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه مونستر آلمان تأیید شده است ( *G79/2002*، *AZ:50.0835*).

*Japan*) متصل گردید. نوک این الکتروود درون لایه‌های ۱ و ۲ قشر حسی- پیکری وارد شد؛ جهت ایجاد *CSD* از یک جریان با فشار قوی برای تزریق پتاسیم کافی استفاده شد (قطر نوک الکتروود:  $2 \mu\text{m}$ ، فشار تزریق  $1-0/5 \text{ bar}$  به مدت  $300-200 \text{ ms}$ ، دو تزریق مجزا به حجم  $1-3 \text{ nl}$ ، فاصله محل تزریق تا الکتروود ثابت و بین  $5-2$  میلی‌متر) (۲۱-۲۲).

#### روش دوم

*CSD* در برخی از برش‌های قشر حسی- پیکری مغز موش‌های صحرایی، با استفاده از *aCSF* دارای غلظت کم کلرید سدیم ( $90 \text{ mmol/L}$ ) ایجاد گردید. در این روش برش‌های مغزی به مدت یک ساعت توسط محلول *aCSF* دارای غلظت کم کلرید سدیم شستشو داده شدند (۲۳). در هر دو روش فوق، خصوصیات *CSD* شامل دفعات بروز، دامنه، مدت و سرعت انتشار بررسی گردید.

#### شیوه‌های انجام آزمایش

در این مطالعه، برش‌های قشر حسی- پیکری رت‌ها به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و هر گروه از برش‌ها در یک شیوه آزمایش جداگانه مورد استفاده قرار گرفتند. لازم به ذکر است که ۶-۸ نمونه از برش‌های قشر حسی- پیکری حیوانات، برای هر یک از غلظت‌های عصاره سیر (۱، ۱۰، ۵۰ و  $100 \mu\text{M/L}$ ) مورد آزمایش قرار گرفته و برای اطمینان از صحت نتایج، این کار برای هر غلظت تکرار گردید. مراحل مختلف شیوه‌های آزمایش به شرح زیر انجام گرفت:

#### روش اول

این روش در چهار مرحله به شرح انجام گرفت:

(۱) مرحله کنترل اولیه؛ بافت قشر مغز جهت بررسی و مشاهده *CSD* خودبخودی به وسیله *aCSF* به مدت ۳۰ دقیقه شستشو داده شد.

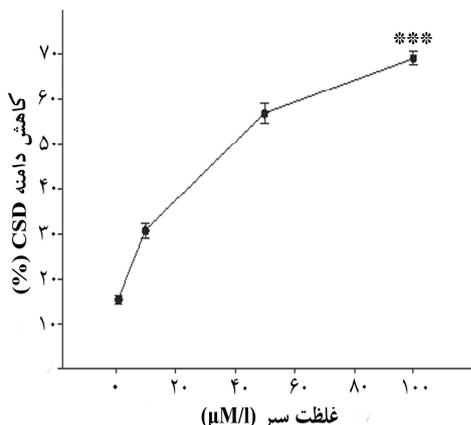
(۲) مرحله تزریق *KCl* و ثبت *CSD* اول (*CSD1*)

(۳) مرحله تجویز عصاره سیر (۱، ۱۰، ۵۰ و  $100 \mu\text{M/L}$ ) به مدت ۶۰ دقیقه قبل از دومین تزریق *KCl* (ایجاد *CSD2*)؛ در هر یک از برش‌ها فقط یک غلظت از عصاره سیر مورد

## یافته‌ها

## یافته‌ها پس از تزریق KCl

وابسته به دوز نسبت  $CSD_2/CSD_1$  را به میزان ۴۸ درصد و به صورت معنی‌دار کاهش دهد ( $P=0/006$ ).



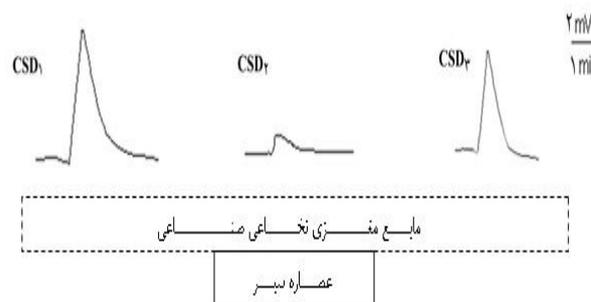
تصویر ۲- منحنی غلظت- پاسخ اثر عصاره سیر در غلظت‌های مختلف ۱، ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومول در لیتر، بر روی کاهش دامنه CSD در مدل القاء CSD با تزریق KCl به قشر حسی- پیکری مغز رت‌های مورد آزمایش. \*\*\* نمودار نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار دامنه CSD در دوز ۱۰۰ میکرومول در لیتر سیر ( $CSD_2/CSD_1$ ) در مقایسه با دوز یک میکرومول در لیتر می‌باشند ( $P=0/006$ ).

همچنین عصاره سیر در تمام غلظت‌های یاد شده، باعث کاهش مدت CSD از  $106 \pm 7$  به  $89 \pm 6$  ثانیه نیز گردید؛ ولی این کاهش به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/08$ ) (تصویر ۳-الف)؛ علاوه بر این، میانگین سرعت CSD بعد از شستشوی نمونه‌ها با عصاره سیر در تمام غلظت‌ها نیز از  $3 \pm 0/3$  به  $2/6 \pm 0/4$  میلی‌متر در دقیقه کاهش یافت؛ این تغییر نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/4$ )، (تصویر ۳-ب). بین غلظت‌های مختلف (۱، ۱۰، ۵۰ و  $100 \mu M/L$ ) عصاره سیر و تأثیر آن در کاهش دامنه CSD نیز ارتباط معنی‌دار آماری وجود داشت ( $P \leq 0/001$ ).

یافته‌ها پس از شستشو با aCSF دارای غلظت کم کلرید سدیم

در مطالعه ما، CSD در ۱۴ نمونه از ۲۰ نمونه‌ای که با محلول aCSF حاوی غلظت کم کلرید سدیم شستشو داده شده بودند، به طور خودبخودی رخ داد (دامنه:  $11/6 \pm 0/4$

در این مطالعه، پس از تجویز موضعی کلرید پتاسیم در لایه‌های ۱ و ۲ مقاطع قشر حسی- پیکری مغز رت‌های مورد آزمایش، پتانسیل منفی DC و به دنبال آن موج مثبت (دامنه:  $14/9 \pm 2/8 mV$ ، مدت:  $106 \pm 7$  ثانیه) مشاهده گردید. امواج CSD در جهت مخالف جریان مایع aCSF با سرعت  $3 \pm 0/3$  میلی‌متر در دقیقه منتشر شدند (تصویر ۱). سپس اثر چهار غلظت متفاوت عصاره سیر (۱، ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومول در لیتر، ۶-۸ نمونه برای هر غلظت) بر روی خصوصیات CSD ایجاد شده به وسیله کلرید پتاسیم، بر روی قشر مغز رت‌ها بررسی گردید. نسبت دومین به اولین موج پتانسیل منفی DC ( $CSD_2/CSD_1$ ) نیز در نمونه‌های تحت تأثیر عصاره سیر و نمونه‌های شاهد محاسبه گردیدند.

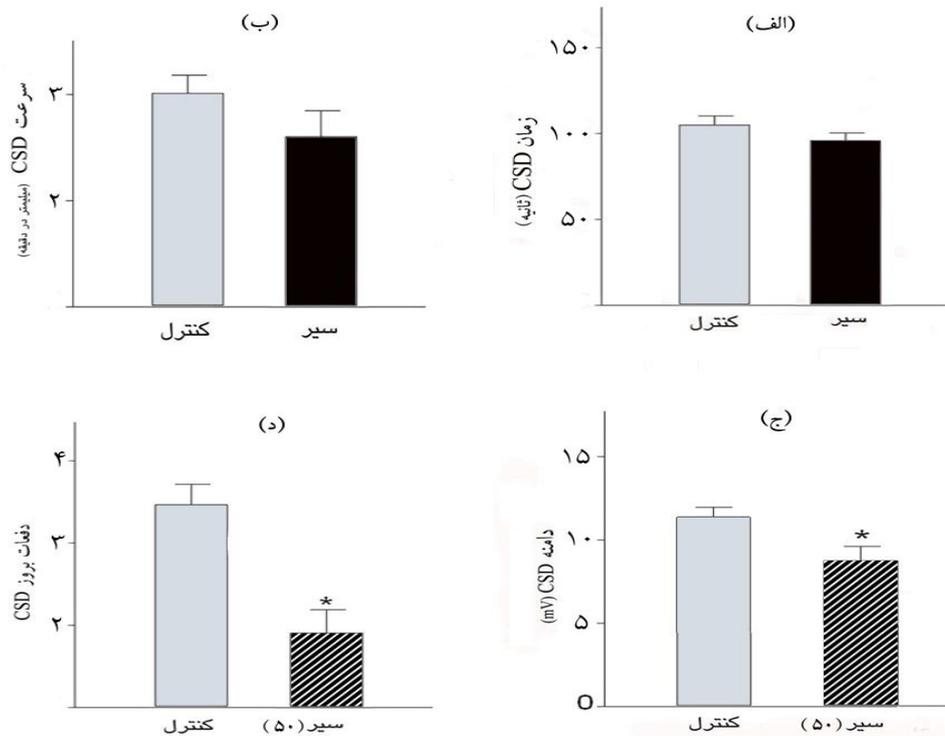


تصویر ۱- نمونه ثبت CSD قبل از افزودن عصاره سیر ( $CSD_1$ )، بعد از اضافه نمودن عصاره سیر ( $CSD_2$ ) و پس از شستشو مجدد با aCSF و حذف عصاره سیر ( $CSD_3$ ) در مدل القاء CSD با تزریق KCl به قشر حسی-پیکری مغز رت‌های مورد آزمایش. عصاره سیر باعث کاهش دامنه، مدت و سرعت سیر CSD در رت گردید.

همانگونه که در منحنی ارائه شده در تصویر ۲ مشاهده می‌گردد، نتایج این بررسی نشان داد که بعد از ۶۰ دقیقه مجاورت با عصاره سیر در غلظت‌های ۱، ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومول در لیتر، دامنه CSD به ترتیب  $17/6 \pm 5/7\%$ ،  $38/6 \pm 9\%$ ،  $59/4 \pm 7/4\%$  و  $65/6 \pm 9\%$  کاهش داد؛ بنابراین عصاره سیر با دوز ۱۰۰ میکرومول در لیتر توانست به صورت

افزودن عصاره سیر در غلظت ۵۰ میکرومول در لیتر به محلول شستشو، باعث کاهش دامنه و دفعات بروز CSD گردید؛ به طوری که دامنه CSD از  $11/6 \pm 0/4$  به  $8/6 \pm 0/6$  میلی‌ولت کاهش یافت ( $P=0/03$ )، (تصویر ۳.ج) و دفعات بروز آن از  $3/4 \pm 0/3$  به  $1/8 \pm 0/43$  بار (بین ۱ تا ۳ بار،  $P=0/006$ )، (تصویر ۳.د) کاهش یافت. مدت CSD در این مدل، تغییر آماری معنی‌داری نداشت ( $P=0/07$ ).

میلی‌ولت، مدت:  $69 \pm 4$  ثانیه)؛ با این حال در نمونه‌های یادشده، CSD با تأخیر متوسط ۱۰ دقیقه (بین ۹ تا ۱۷ دقیقه) ظاهر و در زمان باقیمانده شستشو با این مایع به طور متوسط  $3/4 \pm 0/3$  بار (از ۱ تا ۶ بار) پتانسیل منفی DC مشاهده شد. سرعت سیر CSD در این نمونه‌ها  $3/1 \pm 0/3$  میلی‌متر در دقیقه بود. هنگامی که CSD به طور مکرر به وقوع می‌پیوست، مدت آن اندکی افزایش می‌یافت ولی دامنه تغییری نمی‌کرد.



**تصویر ۳- الف)** نمودارهای اثر سیر بر مدت CSD. اضافه نمودن عصاره سیر در تمام غلظت‌های مورد آزمایش ۱، ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومول در لیتر سبب کاهش غیر معنی‌دار زمان CSD گردید. **ب)** نمودار تأثیر سیر بر سرعت CSD. عصاره سیر در تمام غلظت‌های به کار رفته اگرچه باعث کاهش سرعت سیر CSD گردید، اما این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود. **ج)** نمودار اثر سیر با غلظت ۵۰ میکرومول در لیتر بر دامنه CSD. عصاره سیر باعث کاهش معنی‌دار دامنه CSD گردیده است. **د)** نمودار اثر سیر با غلظت ۵۰ میکرومول در لیتر بر دفعات بروز CSD. عصاره سیر موجب کاهش دفعات بروز CSD گردید که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود. در موارد الف و ب، ایجاد CSD در بافت مغزی به وسیله تزریق محلول KCl انجام گردیده است؛ در حالی که در موارد ج و د، القاء CSD با aCSF حاوی غلظت کم NaCl انجام شده است. علامت ستاره (\*) در بالای ستون‌ها نشانه معنی‌دار بودن اختلاف نسبت به گروه کنترل است ( $P < 0/05$ ).

## بحث

صدری و دردهای لنگش متناوب به دلیل انسداد عروق محیطی می‌شود (۲۶،۵،۳-۲۷)؛ هر چند در این بررسی‌ها دلیل قطعی برای این خاصیت ضد دردی سیر ذکر نگردیده است. مطالعات حیوانی قبلی نشان داده است که عصاره سیر کهنه می‌تواند از اختلالات حافظه و یادگیری که در اثر پیری حاصل می‌شود، جلوگیری کند (۲۸،۱۵)؛ همچنین در این مطالعات مشخص گردید که سیر قادر است از چروکیدگی لوب پیشانی مغز موش‌های صحرایی پیر، آتروفی و کاهش اندازه مغز پیشگیری نماید (۱۵).

*Borek* در سال ۲۰۰۶ در مقاله مروری بر این امر که سیر می‌تواند از عوارض مغزی ناشی از پیری از جمله فراموشی (*Dementia*) و آلزایمر جلوگیری نماید، تاکید می‌نماید؛ هر چند وی با توجه به عوامل خطر مشترک بین بیماری‌های قلبی-عروقی و فراموشی و آلزایمر از جمله فشارخون، افزایش سطح کلسترول و هموسیستئین خون و التهاب و اینکه سیر سبب پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی می‌گردد، دلیل خاصیت ضد فراموشی و آلزایمر را جلوگیری از این عوامل می‌داند؛ همچنین با توجه به نقش رادیکال‌های آزاد در این بیماری‌ها و خاصیت آنتی‌اکسیدانی سیر می‌تواند دلیلی بر این خاصیت سیر باشد. نویسنده در پایان، درمان با عصاره سیر کهنه یا *SAC* را در پیشگیری از دژنراسیون لوب پیشانی مغز، از بین رفتن حافظه و یادگیری و افزایش طول عمر مفید می‌داند (۱۴). در مطالعات دیگر اثرات ضد استرسی سیر نیز به تأیید رسیده است (۱۶).

یک تحقیق *In Vitro* نشان داده است که در حضور عصاره سیر کهنه یا *SAC*، نورون‌های هیپوکامپ کشت داده شده رشد بیشتری داشته و تعداد شاخه‌های آن افزایش می‌یابد؛ این خاصیت می‌تواند نشان‌دهنده علت تأثیر سیر در افزایش یادگیری و عملکردهای شناختی باشد (۱۵).

در مطالعه دیگر، *Pe'erez-Severiano* و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که *SAC* می‌تواند از تشکیل بتا آمیلوئید ( $\beta$ -Amyloid) ناشی از اکسیداتیو استرس در هیپوکامپ

مطالعات قبلی نشان می‌دهد که پدیده مه‌مه‌مه منتشر شونده به عنوان عامل زمینه‌ای در برخی از بیماری‌های نورولوژیک از جمله سردردهای میگرنی است و احتمالاً در مرحله اورای حملات میگرن نقش دارد (۹-۱۱). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که عصاره سیر قادر است برخی از مشخصات *CSD* را کاهش دهد. عصاره سیر دامنه *CSD* ایجاد شده به وسیله تزریق *KCl* و نیز دامنه و تعداد دفعات *CSD* القاء شده توسط شستشو با *aCSF* دارای غلظت کم کلرید سدیم را به طور معنی‌داری کاهش داد (تصاویر ۱ و ۲ و تصویر ۳-ج و د).

در طراحی روش کار این تحقیق، از دو روش برای القاء *CSD* در برش‌های قشر حسی-پیکری مغز رت استفاده شده است که همان‌گونه که قبلاً نیز بدان اشاره شد؛ در روش اول پس از القاء *CSD* با تزریق *KCl* و تماس با چهار دوز سیر (۱، ۱۰، ۵۰ و  $100 \mu\text{mol/L}$ )، دامنه، نسبت  $CSD_2/CSD_1$ ، مدت و سرعت *CSD* اندازه‌گیری شده است. نتایج این بررسی حاکی از کاهش معنی‌دار و وابسته به دوز دامنه *CSD* در دوز  $100 \mu\text{mol/L}$  سیر (تصویر ۲) و کاهش غیر معنی‌دار مدت و سرعت *CSD* بود (تصویر ۳-الف و ب).

در روش دوم نیز پس از القاء *CSD* با *aCSF* حاوی غلظت کم *NaCl* تنها از یک دوز سیر ( $50 \mu\text{mol/L}$ ) استفاده شده است که در این روش نیز دامنه و دفعات بروز *CSD* کاهش معنی‌دار نشان داد (تصویر ۳-ج و د).

هزاران سال است که از سیر به عنوان یک گیاه دارویی یاد می‌شود (۴،۲). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سیر دارای ترکیبات فعال دارویی است که از مهمترین آنها می‌توان به اس-آلیل سیستئین اشاره نمود که دارای خواص درمانی و آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌ترومبوتیک (*Anti-thrombotic*) شناخته شده است (۲۴،۷-۲۵). مطالعات انسانی و حیوانی گذشته نشان‌دهنده اثرات ضد درد سیر می‌باشد؛ به طوری که سیر سبب کاهش دردهای دندان، دردهای کولیکی دستگاه گوارش، دردهای ناشی از التهاب گوش میانی، دردهای قفسه

چنین نتیجه گرفت که اثرات عصاره سیر نشان داده شده در این مطالعه بر خصوصیات CSD، احتمالاً می‌تواند در اثر عملکرد سیر در متابولیسم ناقلین عصبی و همچنین تأثیر آن بر گیرنده‌های موجود در سیناپس‌های عصبی باشد. مکانیسم دقیق این تأثیرات نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

### نتیجه‌گیری

در سال‌های اخیر تمایل مردم به استفاده از داروهای گیاهی در درمان بیماری‌هایشان بیشتر شده است و بنابراین تحقیقات در زمینه خواص درمانی داروهای گیاهی از اهمیت بالایی برخوردار است. نتایج این بررسی نشان می‌دهد که سیر می‌تواند به عنوان دارو در درمان سردردهای میگرنی مورد استفاده قرار گیرد؛ اگرچه این کار نیاز به اثبات از طریق مطالعات کارآزمایی‌های بالینی دارد، به نظر می‌رسد علاوه بر این، قبل از استفاده از سیر به عنوان دارو، نیاز به بررسی‌های بیشتر عوارض جانبی این گیاه دارویی بر روی سیستم عصبی و سایر سیستم‌های بدن به چشم می‌خورد.

### تقدیر و تشکر

این مطالعه بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد با شماره ۸۵۳۴۶ است که به صورت مشترک در گروه علوم تشریحی آن دانشگاه و دپارتمان نوروفیزیولوژی دانشگاه مونستر آلمان اجرا گردیده است.

رت جلوگیری نموده و نقایص یادگیری را کاهش دهد؛ نویسندگان این تأثیرات را ناشی از اثرات آنتی اکسیدانی SAC می‌دانند (۲۹). Chauhan در سال ۲۰۰۷ نیز تأثیر عصاره سیر کهنه را در درمان نقایص شناختی، در موش‌های ترانسژنیک آلزایمری ثابت نموده است (۱۷).

Dehingra (۲۰۰۸) با تجویز دوزهای ۲۵، ۵۰ و

۱۰۰ mg/kg عصاره الکلی سیر به موش نشان داد که سیر دارای خواص شبه ضد افسردگی است؛ وی همچنین نشان داده است که این خاصیت سیر از طریق کاهش سطح مونوآمینواکسیدازهای A و B و عملکرد متقابل با سیستم‌های آدرنژیک، دوپامینرژیک، سروتونرژیک و گابائژیک است. نکته قابل تذکر این است که مونوآمینواکسیدازها، مسؤول متابولیسم کردن مونوآمین‌ها از جمله نوراپی‌نفرین، دوپامین و سروتونین می‌باشند. به صورت جزئی‌تر، سیر قادر است با آدنورسپتورهای آلفا ۱ (α1)، گیرنده‌های دوپامینی D2، رسپتورهای گابائژیک و سروتونرژیک عملکرد متقابل داشته باشد. نویسنده مقاله مذکور، خواص شبه ضد افسردگی سیر را قابل مقایسه با فلوکسیتین و ایمی‌پرامین ذکر نموده است؛ علاوه بر این سیر موجب افزایش سطح نوراپی‌نفرین، دوپامین و سروتونین و کاهش سطح گابا در مغز موش می‌شود. در مطالعه دیگر نشان داده شده است که تجویز طولانی مدت سیر سبب بهبود حافظه و موجب افزایش سطح سروتونین مغز می‌گردد (۲۰). هر چند با بررسی مطالعات قبلی نمی‌توان دلیلی قاطع بر اثر سیر در بروز نتایج حاصل از این مطالعه بیان نمود؛ ولی با این حال و با توجه به مطالعات فوق می‌توان

### منابع:

- 1- Rivlin RS. Historical perspective on the use of garlic. *J Nutr.* 2001; 131(3): 951-4.
- 2- Jiang Y, David B, Tu P, Barbin Y. Recent analytical approaches in quality control of traditional Chinese medicines-a review. *Anal Chim Acta.* 2010;657(1):9-18.
- 3- Nagourney RA. Garlic: Medicinal Food or Nutritious Medicine?. *J Med Food.* 1998; 1(1): 13-28.
- 4- Tattelman E. Health effects of garlic. *Am Fam Physician.* 2005 ;72(1):103-6.
- 5- Avcina A. *Ghanoon in Medicine.* Translated by: Sharfkandy A. part 1. Tehran: Soroush Publication: 1991. pp:458-65.

- 6- Koch HP, Lawson LD. *Garlic: the science and therapeutic application of Allium sativum L. and related species*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. pp:34-108.
- 7- Borek C. Antioxidant health effects of aged garlic extract. *J Nutr*. 2001;131(3) :1010-5.
- 8- Amagase H. Clarifying the real bioactive constituents of garlic. *J Nutr*. 2006;136(3 Suppl):716-25.
- 9- Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res Rev*. 2001;38(1-2):33-60.
- 10- Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(8):4687-92.
- 11- Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Rev Neurol*. 2005; 161(6-7): 655-7.
- 12- Gorji A, Zahn PK, Pogatzki EM, Speckmann EJ. Spinal and cortical spreading depression enhance spinal cord activity. *Neurobiol Dis*. 2004;15(1):70-9.
- 13- Maneesri S, Patamanont J, Patumraj S, Srikiatkachorn A. Cortical spreading depression, meningeal inflammation and trigeminal nociception. *Neuroreport*. 2004;15(10):1623-7.
- 14- Borek C. Garlic reduces dementia and heart-disease risk. *J Nutr*. 2006;136 (3 Suppl):810-2.
- 15- Moriguchi T, Saito H, Nishiyama N. Anti-ageing effect of aged garlic extract in the inbred brain atrophy mouse model. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997; 24(3-4): 235-42.
- 16- Ushijima M, Sumioka I, Kakimoto M, Yokoyama K, Uda N, Matsuura H, et al. Effect of garlic and garlic preparations on physiological and psychological stress in mice. *Phytother Res*. 1997;11(3):226-30.
- 17- Chauhan NB, Sandoval J. Amelioration of early cognitive deficits by aged garlic extract in Alzheimer's transgenic mice. *Phytother Res*. 2007; 21(7): 629-40.
- 18- Chauhan NB. Effect of aged garlic extract on APP processing and tau phosphorylation in Alzheimer's transgenic model Tg2576. *J Ethnopharmacol*. 2006; 108(3): 385-94.
- 19- Yao M, Nguyen TV, Pike CJ. Beta-amyloid-induced neuronal apoptosis involves c-Jun N-terminal kinase-dependent downregulation of Bcl-w. *J Neurosci*. 2005; 25(5): 1149-58.
- 20- Dhingra D, Kumar V. Evidences for the involvement of monoaminergic and GABAergic systems in antidepressant-like activity of garlic extract in mice. *Indian J Pharmacol*. 2008; 40(4): 175-9.
- 21- Müller M, Pape HC, Speckmann EJ, Gorji A. Effect of eugenol on spreading depression and epileptiform discharges in rat neocortical and hippocampal tissues. *Neurosci*. 2006; 140(2) :743-51.
- 22- Wernsmann B, Pape HC, Speckmann EJ, Gorji A. Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission of rat hippocampal tissues. *Eur J Neurosci*. 2006; 23(5): 1103-10.
- 23- Khaleghi Ghadiri M, Tutam Y, Wassmann H, Speckmann EJ, Gorji A. Periodic fasting alters neuronal excitability in rat neocortical and hippocampal tissues. *Neurobiol Dis*. 2009; 36(2): 384-92.
- 24- Ho SE, Ide N, Lau BH. S-allyl cysteine reduces oxidant load in cells involved in the atherogenic process. *Phytomedicine*. 2001; 8(1): 39-46.
- 25- Medina-Campos ON, Barrera D, Segoviano-Murillo S, Rocha D, Maldonado PD, Mendoza-Patiño N, et al. S-allylcysteine scavenges singlet oxygen and hypochlorous acid and protects LLC-PK(1) cells of potassium dichromate-induced toxicity. *Food Chem Toxicol*. 2007 ; 45(10): 2030-9.
- 26- Diaz MR, Sembrano JM. A comparative study of the efficacy of garlic and eugenol as palliative agents against dental pain of pulpal origin. *J Philipp Dent Assoc*. 1985; 35(1): 3-10.
- 27- Kumar GR, Reddy KP. Reduced nociceptive responses in mice with alloxan induced hyperglycemia after garlic (*Allium sativum* Linn.) treatment. *Indian J Exp Biol*. 1999;37(7): 662-6.
- 28- Nishiyama N, Moriguchi T, Morihara N, Saito H. Ameliorative effect of S-allylcysteine, a major thioallyl constituent in aged garlic extract, on learning deficits in senescence-accelerated mice. *J Nutr*. 2001; 131(3): 1093-5.

---

29- Pérez-Severiano F, Salviatierra-Sánchez R, Rodríguez-Pérez M, Cuevas-Martínez EY, Guevara J, Limón D, et al. S-Allylcysteine prevents amyloid-beta peptide-induced oxidative stress in rat hippocampus and ameliorates learning deficits. *Eur J Pharmacol.* 2004; 489(3) : 197-202.

## Effects of *garlic* extract on spreading depression in rat neocortical tissue

**H. Haghir<sup>1</sup>, A. Gorji<sup>2</sup>, J. Hami<sup>3</sup>**

**Background and Aim:** *The aim of the present study was to investigate the effect of Garlic extract on cortical spreading depression (CSD) specifications as underlying mechanism of aura and subsequent pain in migraine in rats' neocortical slices.*

**Materials and Methods:** *In this experimental study, CSD was induced in rats' somatosensory cortical slices using two models as follows: first, after KCl microinjection, and washing in CSF with low concentration of NaCl the slices were washed for 60 minutes with garlic extract in different concentrations (1, 10, 50, and 100  $\mu\text{mol/L}$ ), second, the slices were exposed to 50  $\mu\text{mol/L}$  garlic extract for 60 minutes. In both methods, induced CSD slices were washed in CSF containing alcohol low concentration. Using extracellular potentials recording, the frequency, amplitude, duration, and propagation velocity of CSD were measured. All data was statistically analyzed.*

**Results:** *In KCl induced CSF model, the amplitude and after/before ratio ( $P=0.006$ ) of CSD significantly decreased after superfusion of garlic extract at all concentrations with dose-dependent route. Nonetheless, addition of garlic extract non significantly reduced the duration ( $P=0.08$ ) and propagation velocity ( $P=0.4$ ) of CSD. In CSD induction with low NaCl concentration CSF model, addition of garlic extract to the washing solution caused reduction of frequency ( $P=0.006$ ) and amplitude ( $P=0.03$ ) of CSD. However, the duration of CSD in this model showed no significant difference after using garlic.*

**Conclusion:** *Regarding to our results, Garlic is able to suppress CSD phenomenon.*

**Key Words:** *garlic, Neocortex, Spreading Depression, Migraine.*

**Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2012; 18(4): 231- 241**

**Received: August 21, 2010      Accepted: August 30, 2011**

<sup>1</sup> Corresponding Author, Associate professor, Department of Anatomy, Mashhad University of Medical Sciences, Iran  
drhaghgir@yahoo.com

<sup>2</sup> Professor, Department of Neurophysiology, University of Münster, Germany

<sup>3</sup> Postgraduate student in Anatomical Sciences, Mashhad University of Medical Sciences, Iran