مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره چهاردهم، شمارهٔ ۱، دی ۱۳۹۰، صفحه ۶۹-۶۳

اثر ضد دردی عصاره اتانولی گیاه مخلصه (Tanacetum parthenium) درموش کوچک آزمایشگاهی در مدل فرمالین

ندا پروین(MSc) [۱]، اعظم عسگری(MSc) [۱*]

۱- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

دریافت: ۸۹/۱۲/۱، اصلاح: ۹۰/۲/۷، پذیرش: ۹۰/۴/۸

خلاصه

سابقه و هدف: گیاه مخلصه در طب سنتی به عنوان یک ماده مسکن معرفی شده و در دردهای نوروپاتیک و سردرد استفاده می شود، این مطالعه به منظور تعیین اثر ضد دردی گیاه با تست فرمالین در فاز درد حاد و مزمن انجام شده است.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی اثرات ضد دردی گیاه مخلصه بوسیله تست فرمالین در ۱۰۰ سر موش سوری نر بالغ در ۱۰ گروه، آب مقطر، گروه عصاره گیاه با دوزهای ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم، گروه ایبوبروفن ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، گروه مرفین ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم، گروه نالوکسان با دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم و گروه نالوکسان با دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم+دوز موثر عصاره ارزیابی شد. ۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین در کف پای حیوان دوزهای مختلف عصاره، ایبوبروفن، مرفین و نالوکسان به حیوان تزریق و اثرات ضد دردی با مشاهده و مقایسه حرکات حیوان شامل بلند کردن و لیسیدن پای فرمالین گرفته در گروههای مختلف به مدت ۳۰ دقیقه و هر ۵ دقیقه یک بار در دو فاز حاد و مزمن ثبت شد.

یافته ها: در بین دوزهای مختلف عصاره، دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم در دو فاز حاد و مزمن اثرات ضد دردی بیشتری داشت (۱/۱۵±۶۱)، (۱۹/۵۸±۱۱۰) و تفاوت معنی داری با گروههای ایبوبروفن و آب مقطر نشان داد ($p<0/05$). نتایج نشان داد اثرات ضد دردی عصاره وابسته به دوز بوده و خواص ضد دردی بوسیله نالوکسان مهار می شود (۶/۴۳±۱۱۱/۵) و (۱۷/۳۵±۱۹۳/۶).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که گیاه مخلصه اثر ضددردی وابسته به دوز در دو فاز حاد و مزمن دارد و با توجه به کاهش اثر ضد دردی در گروه نالوکسان احتمالا این اثر از طریق فعال کردن سیستم اوپیوییدرژیک می باشد.

واژه های کلیدی: درد حاد، درد مزمن، آزمون فرمالین.

مقدمه

گیاهان از اولین امکانات داروئی بودند که از ابتدا جهت درمان مورد استفاده قرار گرفته اند و بنا به تجربه، آن دسته از گیاهان که بیماریهای مختلف را بطور موثر درمان می کردند به عنوان گیاهان شفابخش یا گیاهان داروئی شناخته شده اند (۱). با سنتز داروهای شیمیایی ضد درد و ورود آنها به بازار داروئی و استفاده وسیع از آنها جهت تسکین درد، طیف وسیع عوارض جانبی آنها مشخص شده است (۳-۱). لذا تمایل به بررسی اثرات گیاهان داروئی شکل گرفته است. با توجه به بازنگری عمیق و مجدد به گیاهان درمانی در بیشتر کشورهای دنیا و وجود منابع غنی از گیاهان داروئی در ایران- به لحاظ تنوع اقلیم آب و هوایی و گسترش پوشش گیاهی- لزوم تحقیق بر روی گیاهانی که در طب سنتی یا پزشکی نوین به عنوان ضد درد توصیه شده اند، احساس می شود (۴). گیاه مخلصه با نام علمی Tanacetum Parthenium و نام محلی مخلصه از خانواده Asteraceae گیاهی چند ساله علفی و دارای ساقه های برافراشته است که ۸۰-۳۰ سانتی متر ارتفاع دارد. گیاهی شدیدا معطر و آروماتیک است که زمان گل دهی آن معمولا تیر و مرداد ماه می باشد. قسمت مورد استفاده دارویی این گیاه بخش های علفی و سرشاخه های گل دار گیاه می باشد که عمدتا باید در فصل تابستان جمع آوری گردد. این گیاه در ارتفاعات استان لرستان و چهارمحال و بختیاری پراکنش دارد (۶و۵). گیاه دارای ترکیباتی نظیر لاکتون های سزکوئی ترپن (از جمله پارتنولید، کانین، آرتکانین، اپوکیادنورین) و سزکوئی ترپن ها(از جمله کامفور، آلفاپنین) می باشد. در برخی مطالعات بیان شد که ماده پارتنولید علاوه بر اثرات ضد میگرنی، اثرات ضد سرطانی نیز دارد (۸و۷). مخلصه از دهه ۱۹۸۰ در درمان شرایط التهابی و میگرن استفاده می شود و به طور کلی این گیاه از آزاد شدن هورمون سرتونین که موجب آغاز میگرن، است جلوگیری می کند (۵). همچنین این گیاه در طب سنتی کشور دانمارک در درمان صرع مصرف دارد. در بررسی اثر این گیاه روی بیماری صرع مشخص شد که عصاره اتانولی گیاه میل ترکیبی

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۷۶۰ دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می باشد.

* مسئول مقاله:
آدرس: شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، تلفن: ۳۳۳۵۶۵۴-۰۳۸۱
e-mail: aazam.asgari1@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.9.1]

زیادی برای جایگاه بنزودیازپین بر روی رسپتور گابا دارد (۹). در مطالعه ای که Jain و همکاران روی این گیاه انجام دادند، مشخص شد که ترکیب شیمیایی اصلی گیاه پارتنولید می باشد که دلیل نامگذاری این گیاه نیز می باشد. در این مطالعه از اسید استیک برای بررسی درد احشایی استفاده شد و اثرات ضد تب و ضد التهابی گیاه نیز بررسی شد (۱۰). در آزمون فرمالین که متداول ترین آزمون بررسی درد حاد و به خصوص درد مزمن در حیوانات آزمایشگاهی است دو فاز حاد و مزمن وجود دارد. فاز حاد آن مربوط به درد های غیر التهابی (نوروژنیک) و درد در فاز مزمن در اثر التهاب ناشی از تزریق فرمالین است. درد ایجاد شده در فرمالین از نوع تونیک است یعنی عامل ایجاد کننده درد و خود درد گذرا و کوتاه نیست و ۳۰ دقیقه طول می کشد (۴). با توجه به کاربرد زیاد گیاه مخلصه جهت تسکین درد و مشخص نبودن مکانیسم ضد دردی گیاه، این مطالعه به منظور تعیین اثر ضد دردی گیاه با آزمون فرمالین در دو فاز حاد و مزمن و بررسی مکانیسم اپیوئیدی انجام شد، به همین دلیل اثر ضد دردی عصاره گیاه مخلصه بر درد حاد و مزمن شیمیایی (با آزمون استاندارد فرمالین) بررسی شد.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، از ۱۰۰ سر موش نر سوری با سن ۱۲-۸ هفته و محدوده وزنی۴۰-۳۵ گرم (انستیتو پاستور، تهران)، بعد از دو هفته تطابق با محیط حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد در شرایط طبیعی تاریکی و روشنایی و دسترسی آزاد به آب و غذا (شرکت خوراک دام پارس، کرج)، استفاده شد. جهت استخراج عصاره نمونه های گیاهی در مرداد ماه ۱۳۸۸ توسط کارشناس مربوط از ارتفاعات استان چهارمحال و بختیاری جمع آوری شد. پس از تایید جنس و گونه گیاهی با استفاده از کلید های تشخیص معتبر موجود توسط کارشناس، اندامهای هوایی جدا و در شرایط دور از نور و حرارت زیاد خشک شدند. گیاه خشک شده، پودر شده و در الکل اتیلیک ۷۰٪ بمدت ۲ روز خیسانده شد و عصاره بدست آمده با استفاده از کاغذ صافی فیلتره و در روتاری یا دستگاه تقطیر در خلا تغلیظ شد. پس از تبخیر الکل، باقی مانده جهت تهیه غلظت های مورد نیاز برای آزمایش استفاده گردید (۱۳-۱۱). در این مطالعه از هر ۱۰۰ گرم پودر خشک گیاه مصرف شده در پایان ۱۰ گرم عصاره استخراج شد. گیاه مخلصه با کد هرباریوم ۲۱۰ در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد موجود می باشد.

حیوانات بطور تصادفی در ۱۰ گروه آب مقطر (حلال عصاره)، گروه عصاره گیاه با دوزهای ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم، گروه ایبوبروفن ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم(شرکت تکوین طب پیما)، گروه مرفین ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم، گروه نالوکسان با دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم و گروه نالوکسان با دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم+ دوز موثر عصاره تقسیم شدند. در این آزمون زمان ۵-۰ دقیقه به عنوان فاز حاد و زمان ۳۰-۱۰ دقیقه فاز مزمن در نظر گرفته شد. واکنش های حیوان شامل بلند کردن و لیسیدن پای فرمالین گرفته بود که مدت زمان بالا نگه داشتن و لیسیدن پای فرمالین گرفته، با کرنومتر ثبت شد.

در شروع به منظور آشنایی حیوانات با ظرف آزمایش و کاهش استرس، موش های مورد آزمون چندین مرتبه در درون قفس شفاف (Perspex) قرار گرفتند. پس از عادت حیوان به محیط جدید، عصاره Tanacetum parthenium حل شده در آب مقطر به روش داخل صفاقی در دوزهای ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم با استفاده از سرنگ انسولین به حیوان تزریق شد (۱۰). پس از تزریق عصاره گیاه به هر یک از گروهها (به طور جداگانه و در یک زمان واحد) و گذشت ۱۵-۱۰ دقیقه زمان برای اثر عصاره گیاه، مقدار ۲۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد در کف پای حیوان تزریق و جهت بررسی درد در درون قفس قرار گرفتند. و واکنش ها برای ۳۰ دقیقه و در هر ۵ دقیقه یک بار ثبت شد. در این آزمون به ۱۰ سر موش به عنوان گروه کنترل مقدار هم حجم عصاره، آب مقطر به روش داخل صفاقی تزریق شد.

به منظور بررسی نقش گیرنده های اوپیوییدی در اثرات ضد دردی عصاره، ابتدا دوزی از عصاره گیاه که بیشترین تاثیر ضد دردی را داشت مشخص شد. در ۱۰ سر موش، نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده های اوپیوییدی و با دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم با فاصله زمانی ۱۵-۱۰ دقیقه پس از تزریق دوز موثر عصاره به صورت زیر جلدی تزریق شد، به ۱۰ سر موش نیز به عنوان شاهد ابتدا هم حجم عصاره آب مقطر به صورت داخل صفاقی و سپس به صورت زیرجلدی نالوکسان به تنهایی با دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق شد (۱۰).

به منظور مقایسه اثر ضد دردی عصاره با داروهای استاندارد، به ۱۰ سر موش داروی ایبوپروفن ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به روش داخل صفاقی تزریق شد و بعد از گذشت ۱۵-۱۰ دقیقه، مقدار ۲۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد در کف پای حیوانات تزریق و جهت بررسی درد در درون قفس قرار گرفتند و واکنش های هر حیوان به مدت ۳۰ دقیقه ثبت شد (۱۴و۱۰).

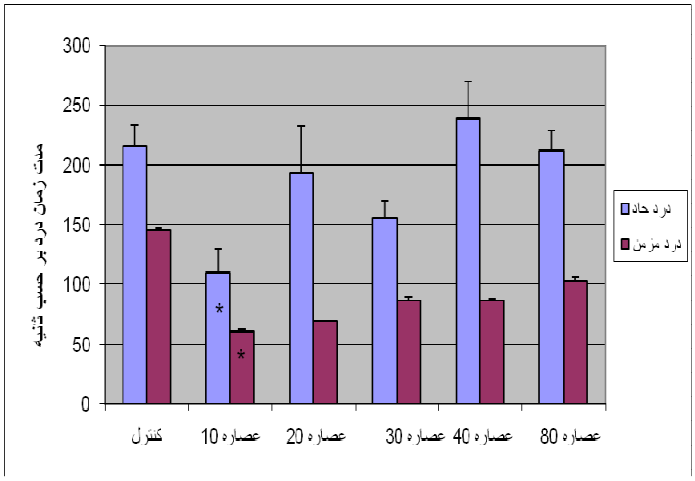
در این مطالعه حیوان در حداقل زمان ممکن مورد استفاده قرار گرفت و به محض اتمام آزمایش کشته شد و همچنین حداقل دوز فرمالین مورد استفاده قرار گرفت تا حیوان بیش از حد مورد نیاز مورد آزار قرار نگیرد. در پایان هر بخش از مطالعه موشها با رعایت اصول اخلاقی از مطالعه حذف شدند. در انتها داده های حاصل با استفاده از آزمون کروسکال والیس و تعقیبی دان تجزیه و تحلیل شدند و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

این مطالعه نشان داد که مدت زمان واکنش در موش های گروههای مختلف مورد مطالعه با یکدیگر برابر نبوده و تفاوت معنی داری دارد ($p<0/05$). در فاز حاد، گروه دریافت کننده عصاره ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم با گروههای کنترل و گروههای دریافت کننده عصاره ۲۰و۴۰ و ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم تفاوت آماری معنی دار و اثرات ضد دردی بیشتری داشت ($p<0/01$). تفاوت دیگر گروه ها با گروه کنترل و با هم معنی دار نبود. در فاز مزمن نیز گروه دریافت کننده عصاره ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم در بین عصاره ۳۰و۴۰ و ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم و گروه کنترل اثرات ضد دردی بیشتری داشته و تفاوت مشاهده شده بین گروه ها از نظر آماری معنی دار بود ($p<0/001$).

مقایسه نتایج بدست آمده از تزریق داروهای استاندارد با موثرترین دوز عصاره یعنی ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم نشان داد که در فاز حاد گروه دریافت کننده عصاره ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم با گروههای مرفین و ایبوبروفن تفاوت آماری معنی داری داشت و خاصیت ضد دردی در این دوز بیشتر بود ($p<0/01$) از طرفی در فاز مزمن نیز گروه دریافت کننده عصاره ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم با گروه ایبوبروفن تفاوت آماری معنی داری داشت ($p<0/01$) (نمودار ۱).

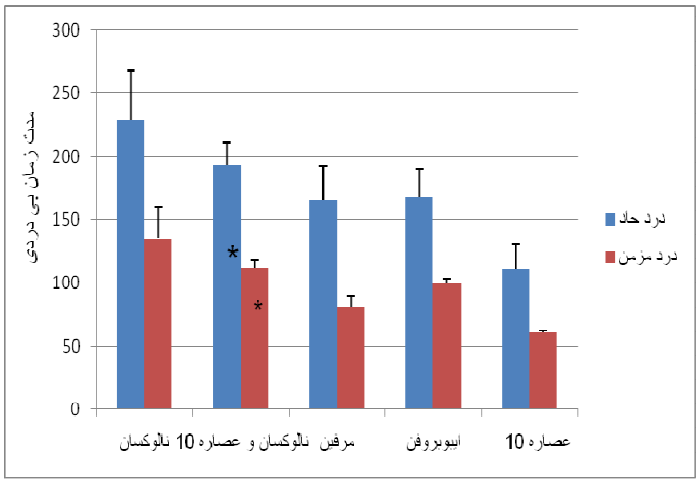
[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.9.1]



نمودار ۱ مقایسه اثرات ضد دردی بین دوزهای مختلف عصاره برحسب میلی گرم بر کیلوگرم و گروه کنترل در دو فاز حاد و مزمن بر حسب ثانیه

* موثرترین دوز در کاهش درد

بررسی اثرات ضد دردی عصاره ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم مخلصه در حضور نالوکسان نشان داد که در دو فاز حاد و مزمن، اثرات ضد دردی عصاره ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم + نالوکسان کمتر از عصاره ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بود ($p<۰/۰۱$) ولی تفاوت آماری معنی داری با گروه مرفین و ایبوبروفن نداشت (نمودار ۲).



نمودار ۲. مقایسه اثر ضد دردی عصاره مخلصه در حضور نالوکسان در دو فاز حاد و مزمن

* اثرات ضد دردی عصاره ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم در حضور نالوکسان کاهش داشت ($p<۰/۰۱$).

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه نشان داد که گروه دریافت کننده عصاره ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم اثرات ضد دردی بیشتری نسبت به سایر دوزهای عصاره در هر دو فاز حاد و تأخیری داشته و همچنین اثرات این دوز نسبت به سایر مسکن ها در فاز اولیه و نسبت به ایبوبروفن که ضد درد غیر استروئیدی است، در فاز تاخیری بهتر بوده است. از طرفی نالوکسان باعث کاهش اثرات ضد دردی این دوز از عصاره شده است که این امر احتمال اثرات ضد دردی اوپیوئیدی مشابه با مرفین را مطرح می سازد. در مطالعه Jager و همکاران مشخص شد که عصاره اتانولی گیاه مخلصه میل ترکیبی زیادی برای جایگاه بنزودیازپین روی رسپتور گابا دارد و باعث مهار و بلوکه کردن جریان انتقال سیگنال شده و درد را کاهش می دهد (۹). از ترکیبات موثر و شناخته شده گیاه پاراتنولید می باشد که دارای اثرات ضد میگرن می باشد. این ترکیب با مهار تولید ترومبوکسان و لوکوترین یک ضد درد محیطی است. از طرفی این ترکیب مشابه آنتاگونیست های گیرنده های سروتونرژیک است (۱۰).

در مطالعه Jain و همکاران مشخص شد که مصرف خوراکی عصاره گیاه دارای خواص ضد درد و التهاب است و بررسی پاراتنولید نیز نشان داد که این ترکیب نیز دارای خواص ضد درد و ضد التهاب می باشد و با مصرف عصاره گیاه در دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم فعالیت لکوموتور و ظرفیت زمان خواب القا شده با پنتوباربیتون تغییر نکرد (۱۰). نتایج مطالعه مذکور با نتایج تحقیق حاضر در اثرات ضد دردی همسو می باشد ولی نتایج در بخش مکانیسم نیاز به بررسی بیشتری دارد. در این مطالعه احتمالا در دوزهای بالای عصاره، متابولیت حاصل بیشتر بوده و خواص دارویی کمتری نشان داده است، همچنین فلاونوییدها به دلایل ناشناخته در غلظت های پایین تر خاصیت دارویی بیشتری دارند، که این خاصیت می تواند اثرات بیشتر عصاره۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم را در مقایسه با سایر دوزها توجیه نماید (۱۵).

Capasso در مطالعه ای که تاثیر عصاره آبی مخلصه را بر متابولیسم اسید آراشیدونیک، در شرایط invitro و در هر دو سیکل اکسیژناز و لیپواکسیژناز بررسی نمود، نتایج نشان داد که در بالاترین غلظت از عصاره محصولات متابولیکی هر دو سیکل مهار می شوند ولی کمترین دوز عصاره گیاه مخلصه بر متابولیسم اسید آراشیدونیک موثر است (۱۶). در مطالعه حاضر با آزمون فرمالین، کمترین دوز عصاره اثر ضد دردی بیشتری داشت که با نتایج Capasso بر متابولیسم اسید آراشیدونیک همخوانی دارد.

اثر ضد دردی عصاره مخلصه در هر دو فاز حاد و مزمن در آزمون فرمالین، این احتمال را که عصاره می تواند علاوه بر تاثیر مرکزی با اثر بر سیستم اعصاب محیطی اثرات ضد دردی از خود نشان دهد را نیز تقویت می کند. اثر ضد دردی مخلصه در این آزمون یک اثر محیطی بود، اگر چه یک اثر مرکزی نیز در هیپوتالاموس مطرح گردیده است. در مطالعات مختلف نشان داده شد که هسته لوکوس سرولئوس که منبع اصلی نورآدرنرژیکی سیستم عصبی مرکزی است با توجه به ورودی ها و خروجی های زیاد این هسته می تواند در واکنش درد نقش داشته باشد. این هسته به عنوان بخش اصلی در سیستم کنترل درد نزولی نورآدرنرژیکی، نقش مهمی را در مهار درد در سطح نخاع ایفا می کند (۱۸و۱۷). همچنین در مطالعات مختلف نشان داده شد که این هسته در درد حاد ناشی از فرمالین دخالت داشته و در صورت تخریب الکتریکی آن افزایش درد در حیوان دیده می شود (۱۹).

همچنین گزارش شد که در حیوان هوشیار در فاز دوم درد در آزمون فرمالین هسته لوکوس سرولئوس نقش های مختلفی در رابطه با کنترل پاسخ های داده شده به آزمون فرمالین دارد (۲۰).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.9.1]

در مطالعه Williams و همکارانش، به منظور بررسی خواص زیستی فلاونوئیدهای موجود در گیاه مخلصه و پیش از آن، وجود ۴-۶ هیدروکسی فلاونول متیل اتر در عصاره برگ، گل و دانه گیاه ثابت شد و خواص ضد التهابی اکثر فلاونوئیدهایی که تانیتین نامیده می شوند به طور واضح در این گیاه مشخص شد (۲۱) و لذا با توجه به وجود ترکیبات فلاونوئیدی در گیاه مذکور، بخشی از اثرات ضد دردی این گیاه احتمالا به این ترکیبات با مکانیسم اشاره شده مربوط می باشد. فلاونوئید ها باعث مهار فسفولیپاز، لیپواکسیناز و سیکلواکسیژناز می شوند که به طور مستقیم بر سنتز پروستاگلاندین ها اثر می گذارند و اثرات ضد دردی ایجاد می کنند. فلاونوئید ها یکی از مهار کننده های آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید نیز به شمار می روند و مانع تولید نیتریک اکساید می شوند که به دنبال تزریق فرمالین افزایش می یابد (۲۲).

از طرفی پروستاگلاندین ها ترکیبات محلول در چربی بوده که از آراشیدونیک اسید سنتز می شوند. این مولکول های با عمر کوتاه، ذخیره نمی شوند و در پاسخ به تحریکات خاص ساخته می شوند. پروستاگلاندین ها همچنین بخشی از پاسخ التهابی هستند و یک عامل اصلی در تورم و درد در التهاب هستند. وقتی که فسفولیپاز سبب آزادی آراشیدونیک اسید از دیواره سلول می گردد، سنتز پروستاگلاندین ها آغاز می شود. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مانند ایبوبروفن در مطالعه حاضر بسیاری از آثار خود را با مهار سیکلواکسیژناز اعمال می کنند که این امر بسیاری از آثار درمانی آنها را توجیه و نیز مسئول بسیاری از آثار جانبی آنهاست. پروستاگلاندین ها سبب تحریک رسپتور های درد هم به صورت مستقیم و هم با بالا بردن حساسیت آنها به سایر عوامل مانند برادی کنین می گردد. بنابراین فلاونوئید ها سبب بهبود التهاب با مهار سیکلواکسیژناز در بافت ملتهب شده و مانع از تشکیل پروستاگلاندین ها می شود (۲۳و۲۴).

با توجه به انتقال دردهای احشایی به مراکز فوق نخاعی به نظر می رسد تعدیل در این دردها ناشی از اثر عامل و یا عواملی است که بر سیستم اعصاب مرکزی موثر هستند و آثار بالینی آن احتمالاً بر اساس مهار مرکزی و محیطی تولید پروستاگلاندین می باشد (۲۵).

همچنین مطالعات نشان داده اند که فلاونوئید ها با مهار فعالیت گیرنده های N- متیل-D- آسپارتات سبب کاهش کلسیم داخل سلولی می شوند و به دنبال آن فعالیت آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید و فسفولیپاز وابسته به کلسیم کاهش می یابد، با کاهش نیتریک اکساید و پروستاگلاندین ها اثرات ضد دردی ظاهر می شود (۲۲). وجود ترکیبات فلاونوئیدی در گیاه مخلصه اثرات ضد دردی آن را با مکانیسم های فوق الذکر توجیه می نماید.

نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که نالوکسان موجب کاهش اثر ضد دردی عصاره می شود به نظر می رسد که اثر گیاه در تسکین درد به واسطه گیرنده های اوپیوئیدی است، زیرا در گروههای با تجویز نالوکسان که آنتاگونیست گیرنده های اوپیوئیدی است این اثر به مقدار زیاد تضعیف شده است و تزریق نالوکسان باعث بلوکه شدن گیرنده های اوپیوئیدی شده است. به طور کلی قسمتی از اثرات ضد دردی گیاه در آزمون فرمالین از طریق خاصیت التهابی و قسمتی هم از طریق مرکزی اعمال می شود. تیمار با نالوکسان اثر ضد دردی دوز موثر گیاه را در دو فاز بلوکه می کند بنابراین احتمالا عصاره گیاه به صورت محیطی و مرکزی از طریق فعال نمودن سیستم اوپیوئیدی اثرات ضد دردی خود را اعمال می کند. مرفین باعث کاهش در ترشح مت- انکفالین از مغز می شود در حالیکه نالوکسان ترشح این پپتید را افزایش می دهد که می تواند در اثرات عکس این دو دارو موثر باشد (۲۶).

هر چند مکانیسم اثر گیاه کاملا مشخص نیست، اما با توجه به نتایج پژوهش های انجام شده بر روی انواع گیاهان دارای اثرات ضد درد و وجود فلاونوییدها در بیشتر این گیاهان و با توجه به اثر آن بر سیستم اعصاب مرکزی و محیطی عصاره این گیاه احتمالا هم به صورت محیطی و هم به صورت مرکزی (نخاعی و فوق نخاعی) اثر تعدیلی بر درد داشته و منجر به افزایش مقاومت در برابر درد و کاهش پاسخ دهی به دردهای حاد و مزمن می شود (۲۷). لذا پیشنهاد می شود که در مطالعات آتی مکانیسم های ضد دردی بیشتری مورد بررسی قرار گیرد و سایر انواع عصاره نیز بررسی شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و مراکز تحقیقات گیاهان دارویی و سلولی مولکولی این دانشگاه و همچنین از کلیه پرسنل این مراکز تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.9.1]

The Analgesic Effect of Alcoholic Extract of Tanacetum Parthenium on Pain in Mice in Formalin Model

N. Parvin (MSc) [1], A. Asgari (MSc) [*1]

1. Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(1); Jan 2012

Received: Feb 20th 2011, Revised: Apr 27th 2011, Accepted: Jun 29th 2011.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Tanacetum parthenium has been introduced as an analgesic agent in traditional medicine and it is widely used to relieve neuropathic pain and headache. The present study was conducted to investigate the analgesic effect of Tanacetum parthenium extract using formalin test.

METHODS: In an experimental study the analgesic effect of Tanacetum parthenium was evaluated by formalin test in 10 groups of 100 adult meal mice, as follows: group distilled water, groups received 10, 20, 30, 40 and 80mg/kg of alcoholic extract, respectively, group received 100 mg/kg ibuprofen, group received 0.5 mg/kg morphine, respectively, group received 0.5 mg/kg naloxon and group received naloxon and extract. Fifteen minutes before formalin injection in foot floor of mice, different doses of extract, ibuprofen, morphine and naloxone injected intraperitoneally in mice. The analgesic effects with observed animal movements and compared in different groups in 30-minute intervals and recorded in two acute and chronic phases.

FINDINGS: Among the different doses of extract, 10mg/kg has more analgesic effect in both acute and chronic phases (110.7±19.58), (61±1.15) and showed significant difference with groups ibuprofen and distilled water ($p<0.05$). The results indicate that the analgesic effect of Tanacetum parthenium is dose dependent and analgesic effect of the extract was inhibited by naloxon (193.6±17.35), (111.5±6.43).

CONCLUSION: Results in this study showed a dose-dependent analgesic effect of Tanacetum parthenium in both acute and chronic phases and the decrease in the analgesic effect of naloxone group is probably caused by activation of opioid system.

KEY WORDS: *Acute pain, Chronic pain, Formalin test.*

[*]**Corresponding Author;**
Address: Medical Plants Research Center, Medical Faculty, Shahrekord, Iran
Tel: +98 381-3335654
E-mail: aazam.asgari1@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.9.1]

References

1.Leppert W. The role of opioid receptor antagonists in the treatment of opioid-induced constipation: a review. Adv Ther 2010;27(10):714-30.

2.Payan DG, Katzung BG. Nonsteroidal anti-inflammatory drug: Nonopioid analgesic drug used in gout. In: Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. London, UK: Prentice Hall International 1995; pp: 536-60.

3.Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of the nonstroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1993;33:435-65.

4.Heidari MR, Sharififar F, Haji Aghayee A. Study the analgesic effect of Piper Nigrum extract by formalin test in mice. J Shaheed Beheshti Univ Med Sci Health Serv 2001;24(4):277-85. [in Persian]

5.Tassorelli C, Greco R, Morazzoni P, Riva A, Sandrini G, Nappi G. Parthenolide is the component of tanacetum parthenium that inhibits nitroglycerin-induced Fos activation: studies in an animal model of migraine. Cephalalgia 2005;25(8):612-21.

6. Esmaeili A, Amiri H, Rezazadeh Sh. The essential oils of tanacetum pinnatum Boiss. a composite herbs growing wild in Iran. J Med Plants 2009;8(31):44-9.

7.Koprowska K, Czyz M. Molecular mechanisms of parthenolide's action: Old drug with a new face. Postepy Hig Med Dosw (Online) 2010;64:100-14.

8.Lesiak K, Koprowska K, Zalesna I, Nejc D, Düchler M, Czyz M. Parthenolide, a sesquiterpene lactone from the medical herb feverfew, shows anticancer activity against human melanoma cells in vitro. Melanoma Res 2010;20(1):21-34.

9.Jager AK, Krydsfeldt K, Rasmussen HB. Bioassay-guided isolation of apigenin with GABA-benzodiazepine activity from Tanacetum parthenium. Phytother Res 2009;23(11):1642-4.

10.Jain NK, Kulkarni SK. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Tanacetum parthenium L extract in mice and rats. J Ethnopharmacol 1999;68(1-3):251-9.

11.Aynehchi Y. Pharmacognosy and medicinal plants. 1st ed. Tehran: University Press Center 1986; pp: 387-91. [in Persian]

12.Zargare A. Medicinal plants. 1st ed. Tehran: University Press Center 1992; pp: 619-23. [in Persian]

13.Samsam- Shariat H. Medicinal plants propagation. 1st ed. Tehran: Mani Publication 1990; pp: 409-10. [in Persian]

14.Ahmadiani AH, Semnanian S, Fereydouni M. Suppression of acute and chronic pain in male rats by Alcoholic extract of Sambucus Ebulus. J Physiol Pharmacol 1998;(1)2:123-8. [in Persian]

15.Naderi GhA, Asgari S, Movahedian A, Sabet B, Shirvani H. Anti-oxidant effects of some natural pure flavonoids on susceptibility of LDL to oxidation. J Isfahan Univ Med Sci 2004;22(74,75); 57-62. [in Persian]

16.Capasso F. The effect of an aqueous extract of Tanacetum parthenium L. on arachidonic acid metabolism by rat peritoneal leucocytes. J Pharm Pharmacol 1986;38(1):71-2.

17.Sagen J, Proudfit HK. Effect of intrathecallyadministered noradrenergic antagonists on nociception in the rat. Brain Res 1984;310(2):295-301.

18.Condes-Lara M. Different direct pathways of locus coeruleus to medial prefrontal cortex and entrolateral thalamic nucleus: electrical stimulation effects on the evoked responses to nociceptive peripheral stimulation. Eur J Pain 1998; 2(1):15-23.

19.Semnanian S, Dashti M. The effect of locus coeruleus lesioning on tonic and phasic pain. Med J IR Iran 1994;8(1):31-4.

20.Sajedianfard J, Khatami SH, Semnanian S, Naghdi N, Jorjani M. In vivo measurement of noradrenaline in the locus coeruleus of rats during the formalin test: A microdialysis study. Eur J Pharmacol 2005;512(2-3):153-6.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.9.1]

21.Williams CA, Harborne JB, Geiger H, Hoult JB. The flavonoids of Tanacetum parthenium and T. vulgare and their anti-in flammatory properties. Phytochemistry 1999;51(3):417-23.
22.Toker G, Kupeli E, Memisoglu M, Yesilada E. Flavonoids with antinociceptive and anti-inflammatory activities from the leaves of Tilia argentea (silver linden). J Ethnopharmacol 2004,95(2-3):393-7.
23.Longo D, Fauci AS, Kasper D, Hauser S. Harrison's principles of internal medicine. Translated by: Fathollah AR, Gharoni M. 11th ed. Tehran: Arjmand Press 2004: 1-10. [in Persian]
24.Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Tanton BA. Text book of physiology. 5th ed. Philadephia: Mosby 2004; pp: 97-9.
25.Zhang W, Guo YW. Chemical studies on the constituents of the Chinese medicinal herb Euphorbia helioscopia L. Chem Pharm Bull 2006;54(7):1037-9.
26.Nikfar Sh, Habibi L, Abdollahi M. Effect of different concentrations of saccharin on morphine analgesia in the formalin test in mice. J Babol Univ Med Sci 2005;1(2):17-23. [in Persian]
27.Khalili Najafabadi M, Rahmati B. Analgesic effect of Alcoholic Datura Stramonium L. seed extract on Streptozotocin-induced diabetic male rats. J Med Plants 2005;4(14):23. [in Persian]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.9.1]