Archive of SID

بررسی اثرات ضددردی و تعیین سمیت حاد عصاره هیدروالکلی گیاه پیر بهار تلخ (*Erigeron acer* L.) در موش صحرایی نر

یوسف گلشنی[1]، سعید محمدی[2]*

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام‌نور، تهران، ایران
۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه زیست‌شناسی، تهران، ایران
* آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم و تحقیقات تهران
تلفن: ۳۲۵۱۸۰۶۴ (۰۸۱)، نمابر: ۳۲۵۱۸۰۶۵ (۰۸۱)
پست الکترونیک: smiauhphd.sm@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۲/۳ **تاریخ تصویب:** ۹۵/۷/۱۲

چکیده

مقدمه: گیاهان دارویی یکی از مهمترین منابع مورد استفاده بشر در درمان بیماری‌های مختلف بوده‌اند. گیاه دارویی پیر بهار تلخ (***Erigeron acer* L.**) به طور سنتی در درمان دندان درد و آرتریت استفاده می‌شود.

هدف: هدف این مطالعه تجربی، بررسی اثر ضددردی عصاره هیدروالکلی گیاه پیر بهار تلخ در موش صحرایی نر بالغ بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی از ۳۶ سر موش صحرایی نر بالغ در ۶ گروه شامل؛ کنترل، گروه‌های تیمار شده با عصاره (۳۰۰ ،۱۰۰ و ۸۰ **mg/kg, I.P.**)، مرفین (۱ **mg/kg**) و نالوکسان (۱ **mg/kg**) به همراه غلظت (دوز) ۳۰۰ عصاره استفاده شد. به منظور ارزیابی اثرات ضددردی عصاره از آزمون‌های ریتینگ، تیل فلیک و فرمالین استفاده شد. همچنین به منظور ارزیابی سمیت حاد عصاره از روش لورک استفاده شد.

نتایج: عصاره هیدروالکلی برگ پیر بهار تلخ با دوز ۳۰۰ **mg/kg** به طور آشکاری اثر ضد دردی را در آزمون‌های رایتینگ و تیل فلیک با $P< ۰/۰۱$ و فاز مزمن آزمون فرمالین با $P< ۰/۰۰۱$ نشان داد. نتایج نشان داد که بین گروه مورفین و گروه دریافت‌کننده دوز ۳۰۰ **mg/kg** عصاره در فاز مزمن فرمالین تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. استفاده از نالوکسان + دوز ۳۰۰ **mg/kg** در هر سه آزمون ارزیابی کننده درد، سبب معکوس کردن اثرات ضددردی شد. تزریق دوزهای مختلف عصاره تا ۵۰۰۰ **mg/kg** هیچ سمیت حادی را نشان نداد.

نتیجه‌گیری: گیاه پیر بهار تلخ دارای اثرات ضد دردی مرکزی و محیطی است. این اثرات ضد دردی احتمالاً می‌تواند از طریق مکانیسم‌های اوپیوئیدی اعمال شده باشد.

گل واژگان: درد، عصاره هیدروالکلی، پیر بهار تلخ، موش صحرایی

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

درد یک حس و تجربه عاطفی ناخوشایند، همراه با آسیب واقعی یا بالقوه بافت است [۱]. از آنجا که درد قبل از هر علامتی باعث رجوع بیمار به پزشک می‌شود، بدین‌جهت بهبود آن از اهمیت بسزایی برخوردار است. امروزه داروهایی که برای تسکین درد استفاده می‌شوند به دو گروه نارکوتیک‌ها (مانند اوپیوئیدها) و غیر نارکوتیک‌ها (مانند سالسیلات‌ها و کورتیکواستروئیدها) تقسیم می‌شوند. این داروها به دلیل عوارض و سایر مشکلات جانبی، ممکن است در همه موارد مفید نباشند، بنابراین نیاز به دستیابی به داروی ضددرد مناسب همچنان وجود دارد [۲].

سابقه درمان بیماری‌ها با گیاهان دارویی به قدمت تاریخ زیست انسان بر روی کره زمین است. گرایش عمومی جامعه به استفاده از داروها و درمان‌های گیاهی و به طور کلی فرآورده‌های طبیعی بویژه در طی سال‌های اخیر رو به افزایش بوده و مهم‌ترین علل آن، اثبات اثرات مخرب و جانبی داروهای شیمیایی از یک طرف و از سوی دیگر ایجاد آلودگی‌های زیست محیطی است که کره زمین را تهدید می‌کند [۳]. در حال حاضر ۲۵ درصد از داروهای موجود در بازار دارویی جهان منشاء گیاهی دارند. ضمن آن که طبق آمار سازمان جهانی بهداشت حدود ۸۰ درصد از مردم جهان، در کشورهای در حال توسعه و فقیر زندگی می‌کنند که به دلیل گران بودن داروهای سنتتیک، عدم دسترسی و وجود عوارض جانبی این داروها، عمده‌ترین نیازهای درمانی خود را از گیاهان دارویی تأمین می‌کنند. این عوامل باعث شده در سال‌های اخیر تحقیقات گسترده‌ای بر روی گونه‌های ویژه‌ای از این گیاهان دارویی که دارای اثرات درمانی مناسبی بر روی بیماری‌های مختلف بشری دارند، صورت گیرد [۵، ۴].

یکی از مهم‌ترین این گیاهان دارویی، گیاه پیر بهار تلخ (***Erigeron acer***) می‌باشد که عضوی از خانواده Asteraceae و شامل ۱۵۰ گونه است [۶]. گیاهی است یک ساله که بلندی آن به ۵۰ سانتی‌متر می‌رسد و بومی آسیا، آمریکا و اروپا می‌باشد [۷].

از مهم‌ترین ترکیبات شیمیایی موجود در این گیاه می‌توان به ترکیبات فنولیک، فلاونوئیدها، فیتوسترول، سسکوئیترپن‌ها، دی ترپن‌ها و تری ترپن‌ها اشاره کرد [۱۱ – ۸].

در طب سنتی به اثرات درمانی گیاه پیر بهار تلخ بر درمان دندان درد، کبودی و آرتریت، سوء هاضمه و هپاتیت [۱۲] اشاره شده است. از سویی اثرات ضداکسیدانی و ضدسرطانی عصاره گیاه پیر بهار تلخ در مطالعات تجربی به اثبات رسیده است [۱۴، ۱۳].

با توجه به اثرات ضد التهابی سایر گونه‌های جنس Erigeron نظیر (***Erigeron floribundus***) [۱۵] و وابستگی شدید فرایندهای التهابی با درد و نیز با توجه به آنکه تاکنون اثرات ضد دردی گیاهان دارویی مختلفی به اثبات رسیده است [۱۹–۱۶]. لذا در مطالعه حاضر اثرات ضد دردی احتمالی و سمیت حاد عصاره هیدروالکلی گیاه پیر بهار تلخ در موش صحرایی (Rat) مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

عصاره‌گیری: در این مطالعهٔ تجربی، مقدار ۲ کیلوگرم برگ تازه گیاه پیر بهار تلخ در تیرماه سال ۱۳۹۴ تهیه شد و سپس بوسیله گیاه‌شناس دانشگاه بوعلی سینا همدان مورد تأیید قرار گرفت (شماره ثبت هرباریوم: ۱۵۷۸). پس از جداسازی دمبرگ‌ها، برگ‌های پیر بهار تلخ در دمای اتاق (۲۵ درجه) و در سایه خشک شد. سپس با آسیاب مکانیکی به صورت پودر خشک درآمد. مقدار ۱۰۰ گرم از پودر برگ خشک شده گیاه در یک لیتر متانول ۸۰ درصد به مدت ۷۲ ساعت قرار داده شد، تا مواد مؤثرهٔ مورد نیاز استخراج شود. مخلوط حاصل پس از صاف شدن در دستگاه روتاری قرار داده شد و سپس حلال آن جدا شد و به مدت یک هفته دیگر در زیر هود در درون یک ظرف پتری به منظور خشک شدن قرار داده شد. پس از گذشت یک هفته، از آنچه در ته ظرف باقی مانده بود (عصاره گیاه)، به منظور تیمار رت‌های نر با دوزهای مختلف عصاره در مقدار مناسب سرم فیزیولوژی (کلرور سدیم ۰/۹ درصد) حل شد [۲۰].

www.SID.ir

Archive of SID

حیوانات و تزریق دارو: تعداد ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (۲۵۰ـ۲۲۰ گرم) از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند و در شرایط استاندارد اتاق حیوانات تحت دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی (شروع دوره روشنایی از ساعت ۷ صبح)، شرایط دمایی ۱±۲۲ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شدند. حیوانات با دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص در قفس‌های فلزی نگه‌داری می‌شدند. حیوانات حداقل ۲ ساعت قبل از انجام آزمایش به شرایط آزمایشگاه عادت داده شدند. آزمایش مورد نظر بین ساعات ۸ صبح تا ۱۲ ظهر انجام شد. آزمایش‌ها، مورد تأیید شورای پژوهشی دانشگاه پیام نور واحد همدان قرارگرفته و بر طبق دستورالعمل‌های اخلاقی انجمن بین المللی مطالعه درد در مورد حیوانات آزمایشگاهی انجام شد [۲۱]. حیوانات در ۶ گروه ۶ تایی شامل؛ گروه کنترل (تحت اثر سرم فیزیولوژی)، گروه تحت اثر مرفین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، تحت اثر گروه‌های تیمار شده با دوزهای کم، متوسط و زیاد گیاه پیر بهار تلخ به ترتیب به مقدار۸۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم [۲۲] و گروه تیمار شده با نالوکسان (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به همراه دوز زیاد عصاره (۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند.

آزمون ریتینگ: در روز آزمایش به منظور عادت کردن حیوانات به محیط، هر یک از آنها ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش در جعبه استاندارد شیشه‌ای مذکور قرار داده شدند. عصاره هیدروالکلی برگ گیاه مذکور در مقادیر مشخصی از سرم فیزیولوژی استریل حل شده و با دوزهای ۸۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی تزریق شد. پس از گذشت ۱۵ دقیقه، اسید استیک به حجم ۰/۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن با غلظت ۰/۶درصد تزریق شد و پس از تزریق درون صفاقی اسید استیک، تعداد انقباضات شکمی به مدت ۳۰ دقیقه شمارش شد. در ضمن هر حیوان فقط یکبار مورد استفاده قرار گرفت [۲۳]. در گروه کنترل نیز بعد از تزریق درون صفاقی سرم فیزیولوژی آزمون ریتینگ انجام شد.

آزمون تیل فلیک: این آزمایش با استفاده از دستگاه تیل فلیک، مدل تی اف ـ۵۵۰۰ ساخت شرکت برج صنعت ایران انجام گرفت. آزمون بر اساس مدل ارائه شده قبلی انجام شد [۲۴]. شدت نور مورد استفاده برابر با ۷ (درجه روی دستگاه) بود و از مدت زمان مرجع ۱۰ ثانیه به عنوان زمان قطعی نوردهی استفاده شد. یعنی چنان چه حیوان تا مدت ۱۰ ثانیه پس از تابش نور سوزان دم خود را نمی‌کشید، به منظور جلوگیری از آسیب بافتی، محرک قطع می‌شد. موش‌های صحرایی به صورت افقی در محفظه مخصوص نگهداری حیوانات قرار می گرفتند و دم آنها آزاد بود. مدت زمان تأخیر در کشیدن دم در سه مرتبه و به فاصله دو دقیقه، قبل و ۲۰ دقیقه بعد از تزریق دارو یا عصاره، اندازه‌گیری شده و میانگین آنها به عنوان زمان تأخیر قبل و بعد از دارو محسوب و ثبت شد. مرفین به صورت درون صفاقی به حیوانات تزریق شده و زمان جهش دم در حیوانات ثبت شد.

آزمون فرمالین: جهت انجام آزمون فرمالین از مدل پیشنهادی دابسون و دنیس به منظور ارزیابی درد حاد و مزمن استفاده شد. بدین‌صورت که حیوانات ۱ ساعت قبل از آزمون به منظور عادت کردن با شرایط آزمایش به داخل جعبه مخصوص آزمون فرمالین منتقل شدند، این جعبه مخصوص از جنس پلکسی گلاس و در ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ سانتی‌متر ساخته شده بود و به منظور مشاهده بهتر حرکات حیوان، آینه‌ای با زاویه ۴۵ درجه زیر آن و روبروی فرد مشاهده کننده قرار می‌گرفت. ۳۰ دقیقه پس از تزریق درون صفاقی داروها، ۵۰ میکرولیتر فرمالدیید ۲/۵ درصد به کف پای راست حیوان به صورت زیرجلدی تزریق شد و حیوان مجدداً به جعبه مخصوص آزمون برگردانده شد و برای مدت ۶۰ دقیقه نمره‌گذاری شد، به نحوی که هر ۱۵ ثانیه یک بار پاسخ حرکتی درد به صورت اعداد ۰، ۱، ۲ و ۳ به صورت زیر ثبت شد؛ عدد صفر، در مواردی که حیوان هنگام راه رفتن تعادل کامل داشت و وزنش روی هر دو پا توزیع شده بود. عدد ۱، برای هنگامی‌که حیوان وزن بدن خود را روی پای تزریق شده، تحمل نمی‌کرد و یا از پای تزریق شده مراقبت می‌کرد. عدد ۲، برای وقتی که حیوان پنجه دردناک را بلند می‌کرد و هیچ‌گونه تماسی با کف محفظه نداشت، عدد ۳، برای زمانی که حیوان پنجه دردناک را می‌لیسید، می‌جوید یا به شدت تکان می‌داد.

www.SID.ir

Archive of SID

میانگین ۵ دقیقه ابتدای هر آزمون به عنوان فاز اول آزمون فرمالین (فاز حاد) و میانگین دقایق ۶۰ ـ ۱۵ آزمون به عنوان فاز دوم آزمون فرمالین (فاز مزمن) محسوب شد [۲۵].

داروهای مورد استفاده: داروهای مرفین سولفات، نالوکسان از دارو پخش (ایران) و اسید استیک و فرمالین از شرکت مرک آلمان تهیه شد.

تعیین سمیت حاد (LD_{50}): بر اساس مدل آزمایشگاهی قبلی به انجام رسید [۲۶]. چنانچه پس از تزریق درون صفاقی دوزهای ۱۰، ۱۰۰، ۱۰۰۰، ۱۶۰۰، ۲۹۰۰ و ۵۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره، میزان LD_{50} (ایجاد مرگ و میر در میان ۵۰ درصد از موش‌ها) تا ۷۲ ساعت بعد از تزریق شمارش شد.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج

سمیت حاد: تزریق عصاره گیاه پیر بهار تلخ در بازه دوزهای ذکر شده هیچ سمیت حادی را از خود نشان نداد (جدول شماره ۱).

آزمون رایتینگ: نتایج مطالعه نشان داد که تزریق دوزهای ۸۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان دادند (به ترتیب با: $P<0/05$، $P<0/05$، $P<0/01$). همچنین مقایسه تعداد رایتینگ در بین گروه مورفین نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P<0/001$). تزریق نالوکسان به همراه دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره گیاه در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت (نمودار شماره ۱).

آزمون تیل فلیک: در آزمون تیل فلیک تزریق دوزهای ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان دادند (به ترتیب با: $P<0/05$ و $P<0/01$). از سویی تزریق مورفین، نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P<0/001$). همچنین تزریق نالوکسان به همراه دوز ۳۰۰ عصاره گیاه در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (نمودار شماره ۲).

آزمون فرمالین: در آزمون فرمالین، تزریق دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره و تزریق مورفین سبب کاهش نمره درد در فاز حاد این آزمون شدند (به ترتیب با: $P<0/01$، $P<0/01$ و $P<0/001$). این در حالی است که تزریق دوزهای ۱۰۰ و ۳۰۰ عصاره، هر دو سبب کاهش معنی‌دار درد در فاز مزمن این آزمون شدند (به ترتیب با: $P<0/05$ و $P<0/01$). همچنین تزریق مورفین نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری را نشان داد با: $P<0/001$. از سویی، تزریق نالوکسان به همراه دوز ۳۰۰ عصاره گیاه در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (نمودار شماره ۳)

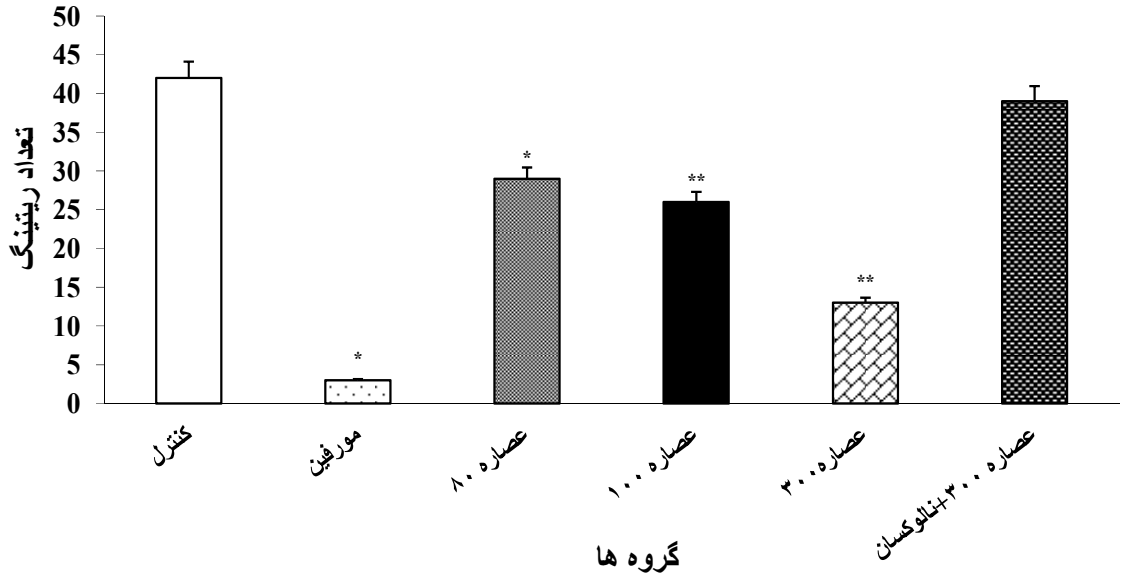
جدول شماره ۱- نتایج تست سمیت حاد و ارزیابی میزان LD_{50}

دومین مرحله از تست سمیت حاد		اولین مرحله از تست سمیت حاد	
تعداد حیوانات/ مرگ و میر	ماده و دوز مصرفی	تعداد حیوانات/ مرگ و میر	ماده و دوز مصرفی
0/11	HEEA 1600mg/kg	0/3	HEEA 10mg/kg
0/11	HEEA 2900mg/kg	0/3	HEEA 100mg/kg
0/11	HEEA 5000mg/kg	0/3	HEEA 1000mg/kg
$LD_{50} > 5000$ mg/kg			

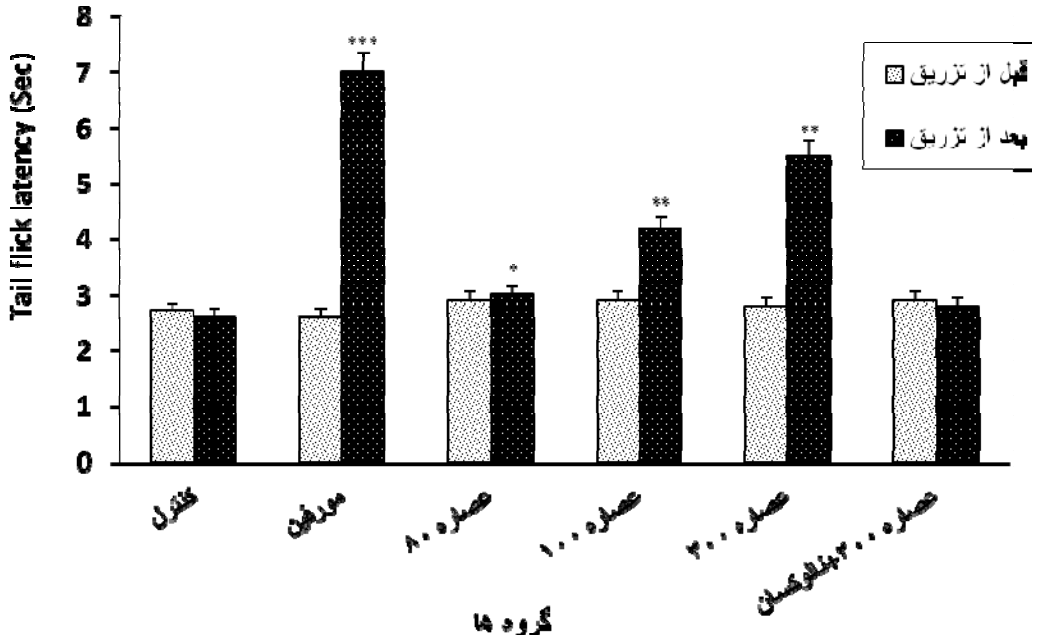
HEEA: مخفف عصاره هیدروالکلی گیاه پیر بهار تلخ.

www.SID.ir

Archive of SID



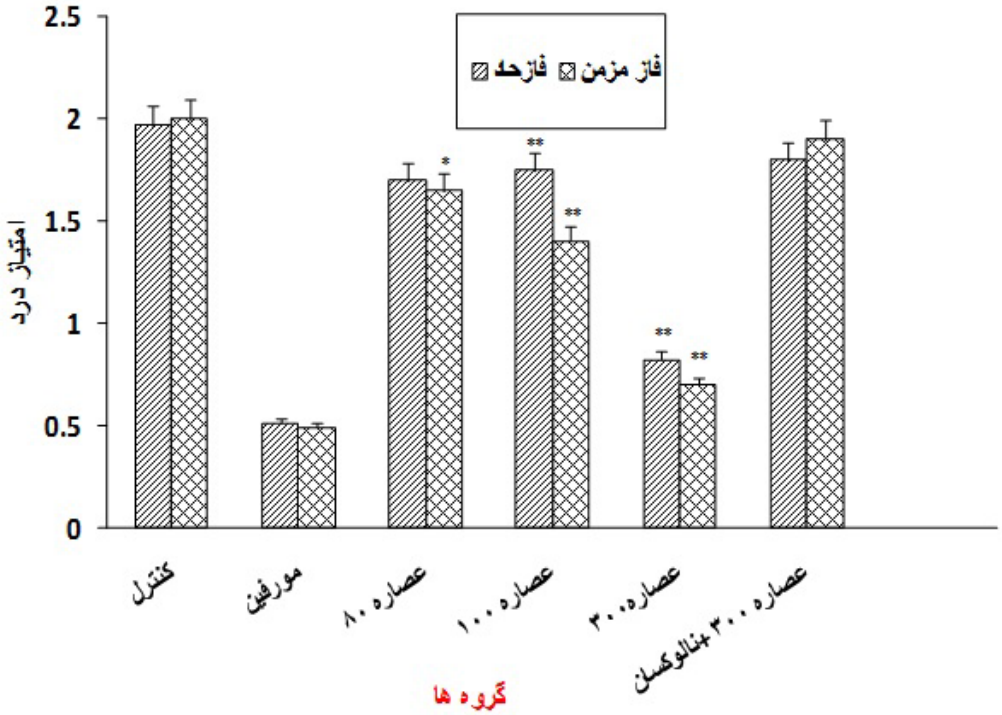
نمودار شماره ۱- مقایسه میانگین تعداد ریتینگ موش صحرایی نر با غلظت‌های مختلف عصاره‌ی برگ گیاه پیر بهار تلخ در آزمون اسید استیک.
$P<0.05$*، $P<0.01$ ** و $P<0.001$ ** اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل



نمودار شماره ۲- مقایسه میانگین غلظت‌های مختلف عصاره در آزمون تیل فلیک و اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل. $P<0.05$*، $P<0.01$ ** و $P<0.001$***

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار شماره ۳- مقایسه میانگین نمره درد موش صحرایی نر با غلظت‌های مختلف عصاره‌ی برگ گیاه پیر بهار تلخ در آزمون فرمالین. P<0.05*، P<0.01 ** و P<0.001 * در مقایسه با گروه کنترل**

بحث

گیاهان دارویی منبع مهمی از مواد شیمیایی، با اثرات درمانی مفید می‌باشند [۲۷]. نتایج حاصل از پژوهش حاضر اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی برگ گیاه پیر بهار تلخ را تأیید می‌کند.

تشخیص سمیت حاد ترکیبات مختلف و ناشناخته با استفاده از میزان LD_{50} آنها مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در واقع LD_{50} یک ایندکس یا یک شاخص مهم به منظور تشخیص حداقل دوز مجاز به منظور کشتن ۵۰ درصد از حیوانات است [۲۶]. در پژوهش حاضر بعد از ۷۲ ساعت هیچ‌گونه مرگ و میری پس از تزریق دوزهای مختلف عصاره ایجاد نشد، پس احتمالاً عصاره هیدروالکلی گیاه پیربهار تلخ حداقل در بازه دوزهای ۱۰ - ۵۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از وزن بدن موش‌های صحرایی مورد استفاده در هر دو مرحله انجام تست سمیت حاد، کاملاً ایمن و بی‌خطر است.

آزمون ریتینگ به منظور شناسایی مکانیسم‌های محیطی مورد استفاده قرار گرفته و اسید استیک مورد استفاده در این آزمون می‌تواند سبب فعال‌سازی ترکیبات اندوژنی چون؛ برادی کینین، سرتونین، هیستامین و ماده p شود. نتایج حاصله نشان داد که عصاره متانولی گیاه پیر بهار تلخ مانع انقباضات شکمی ناشی از اسید استیک شد (نمودار شماره ۱). بنابراین یک احتمال ممکنه در ایجاد اثر ضد دردی عصاره می‌تواند به سبب مهار آزادسازی ترکیبات اندوژن (متابولیت‌های اسید آراشیدونیک) باشد و حدس زده می‌شود که اثرات تسکینی آن با مکانیزم های محیطی حمایت می‌شود [۲۸].

آزمون تیل فلیک آزمونی اختصاصی به منظور تعیین اثرات ضد دردی مرکزی می‌باشد و بوسیله رفلکس‌های نخاعی حمایت می‌شود. داروهای نارکوتیک نظیر؛ مرفین، پتیدین و پنتازوسین می‌توانند سبب افزایش مدت زمان تأخیر در آزمون تیل فلیک شوند [۲۹]. در این مطالعه عصاره پیر بهار تلخ شبیه

www.SID.ir

Archive of SID

مرفین که یک مسکن با فعالیت مرکزی است باعث مهار پاسخ به درد آزمون تیل فلیک گردید. بنابراین عصاره احتمالاً با اثر بر گیرنده‌های اوپیوئیدی بویژه گیرنده μ توانسته است اثر ضد دردی خود را اعمال کند. اثرات مهاری عصاره می‌تواند از طریق اتصال به گیرنده‌های درد، کانال‌های حساس به لیگاند را تحت تأثیر قرار داده و کانال‌های وابسته به ولتاژ یون کلسیم را در انتهای پیش سیناپسی نورون مسدود سازد و در نتیجه رهاسازی نوروترانسمیترها را کاهش دهند و یا باعث باز شدن کانال‌های پتاسیمی و به موجب آن هیپرپلاریزاسیون و مهار پس سیناپسی نورون شوند [۱].

آزمون فرمالین آزمونی معتبر به منظور ارزیابی اثرات ضد دردی محیطی (حاد) و مرکزی (مزمن) می‌باشد. داروهایی با تأثیر بر اعصاب مرکزی از قبیل مخدرها باعث مهار هر دو فاز حاد و مزمن درد فرمالین می‌گردند در حالی که که داروهایی با اثر محیطی مثل آسپیرین تنها مانع فاز مزمن می‌شود [۳۱، ۳۰]. این مطالعه نشان داد که عصاره باعث مهار هر دو فاز درد القایی فرمالین می‌شود، بنابراین عصاره توانست اثرات ضد دردی محیطی و مرکزی را از خود نشان دهد.

تزریق مورفین از طریق مکانیسم اوپیوئیدی به واسطه گیرنده‌های Mu و Delta (درد مکانیکی و دمایی) و نیز Kappa (درد شیمیایی) سبب مهار درد می‌شود. در این پژوهش تزریق دوز بالای عصاره توانست مانند مورفین سبب کاهش میزان درد در هر دو فاز حاد و مزمن شود، لذا احتمالاً عصاره توانسته همانند مورفین با اثر بر گیرنده‌های اوپیوئیدی اثر خود را اعمال کرده باشد. از سویی، نالوکسان یکی از داروهای آنتاگونیست سیستم اوپیوئیدی می‌باشد که از فعال شدن رسپتورهای اوپیوئیدی جلوگیری می‌کند. نتایج مطالعه کنونی نشان داد که نالوکسان موجب کاهش اثر ضد دردی عصاره می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد که اثر عصاره گیاه در تسکین درد بواسطه گیرنده‌های اوپیوئیدی باشد [۳۲].

بررسی‌های فیتوشیمیایی برگ پیر بهار تلخ، حضور ترکیبات فلاونوئیدی را به اثبات رسانده است [۱۰، ۹]. از سویی گزارش شده که فلاونوئیدها دارای اثرات ضد دردی می‌باشند و این اثرات می‌تواند به واسطه مهار سیکلواکسیژنازها و یا مهار آزادسازی نیتریک اکساید اعمال شود [۳۵ -۳۳]. نتایج نشان داده‌اند که فلاونوئیدها با مهار فعالیت گیرنده N– متیل– D – آسپارتات، سبب کاهش کلسیم داخل سلولی می‌شود و به دنبال آن فعالیت آنزیم سنتزکننده نیتریک اکساید و فسفولیپاز A_2 وابسته به کلسیم کاهش می‌یابد. در نتیجه با کاهش نیتریک اکساید و پروستاگلاندین‌ها، بویژه پروستاگلاندین E_2 و $F_2\alpha$، اثرات ضد دردی خود را نشان می‌دهند [۳۶]. همچنین شواهد حاکی از این است که که ترپن‌ها خود اثرات ضد دردی و ضد التهابی قوی را اعمال می‌کنند [۳۹– ۳۷]. با توجه به آنکه گیاه پیر بهار تلخ دارای ترکیبات مهمی همچون سسکوئیترپن‌ها می‌باشد احتمالاً می‌تواند یکی از ترکیبات شیمیایی درگیر در مکانیسم‌های ایجاد درد باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع با توجه به پژوهش حاضر به نظر می‌رسد عصاره هیدروالکلی برگ گیاه پیر بهار تلخ دارای خواص ضددردی است و می‌تواند جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی ضددردی رایج باشد. به نظر می‌رسد فلاونوئیدها و ترپن‌های موجود در عصاره با فعال کردن مسیرهای اوپیوئیدی سبب کاهش درد شود که نیاز به پژوهش‌های بیشتر دارد. مطالعه بر روی چگونگی اثر عصاره پیر بهار تلخ بر گیرنده‌ها و بر همکنش عصاره با ناقلین عصبی یا آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های آنها و نیز آزمون‌های بیوشیمیایی درد می‌تواند مسیرهای عصبی دقیق تحت تأثیر این عصاره را مشخص کند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از راهنمایی دکتر محمد زارعی به دلیل راهنمایی‌های علمی ایشان کمال تشکر را داریم.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

1. Goldman L, Bennett JC. Cecil textbook of medicine. 21th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2000, 103.

2. Wal PD, Melozoc R. Textbook of pain. 2nd ed. New York: Churchill livengstone; 2006, pp: 332-4.

3. Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; 12: 564 - 82.

4. Javan M, Ahmadiani A, Semnanian S and Kamalinejad M. Antinociceptive effects of Trigonella foenum /graecum leaves extract. *J. Ethnopharmacol.* 2003; 58: 5 - 129.

5. Nafisy AT. A review of traditional medicine in iran. Isfahan University Publications. 1989, PP: 126.

6. Mirek Z, Piękoś-Mirek H, Zając A and Zając M. Vascular plants of Poland - a checklist. Polish Botanical Studies. Guidebook series No. 15. Polish Academy of Sciences: Kraków, Poland, 1995, pp: 223 - 229.

7. Li X, Yang M, Han YF and Gao K. New sesquiterpenes from *Erigeron annuus*. *Planta Med.* 2005; 71: 268 - 72.

8. Kaneta M, Hikichi H, Endo S and Sugiyama N. Identification of flavones in sixteen Compositae species. *Agric. Biol. Chem.* 2000; 42: 475 - 77.

9. Nazaruk J. Flavonoid agycones and phytosterols from the *Erigeron acris* L. herb. *Acta Pol. Pharm.* 2006; 63: 317-319.

10. Wu G, Fei DQ and Gao K. Aromadendrane-type sesquiterpene derivatives and other constituents from *Erigeron acer*. *Pharmazie* 2007; 62: 312 - 315.

11. Pieroni A, Quave CL and Santoro RF. Folk pharmaceutical knowledge in the territory of the Dolomiti Lucane, inland southern Italy. *J. Ethnopharmacol.* 2004; 95: 373-384.

12. Blumenthal M, Goldberg A and Brinckmann J. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. Austin, *Am. Bot. Council* 2000; 244-48.

13. Nalewajko-Sieliwoniuk E, Nazaruk J, Antypiuk E and Kojło A. Determination of phenolic compounds and their antioxidant activity in *Erigeron acris* L. extracts and pharmaceutical formulation by flow injection analysis with inhibited chemiluminescent detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008; 48: 579 - 86.

14. Réthy B, Csupor-Löffler B, Zupkó I, Hajdú Z, Máthé I, Hohmann J, Rédei T and Falkay G. Antiproliferative activity of Hungarian Asteraceae species against human cancer cell lines. Part *Phytotherapy Res.* 2007; 21: 1200 - 1208.

15. Asongalem EA. Analgesic and anti-inflammatory activities of Erigeron floribundus *J. Ethnopharmacol.* 2004; 91: 301 - 308.

16. Mohammadi S, Zarei M, Mahmoodi M, Zarei MM and Asgari Nematian M. In Vivo Antinociceptive Effects of Persian Shallot (*Allium hirtifolium*) in Male Rat. *Avicenna J. Neuro Psycho Physiol.* 2015; 2 (1): e27149.

17. Mohammadi S, Zarei M, Zarei MM and Salehi I. Effect of Hydroalcoholic Leaves Extract of Rhus Coriaria on Pain in Male Rats. *Anesthesiol. Pain. Med.* 2016; 6 (1): e32128.

18. Zarei M, Mohammadi S, Abolhassani N and Asgari Nematian M. The Antinociceptive Effects of Hydroalcoholic Extract of Bryonia dioica in Male Rats. *Avicenna J. Neuro Psycho Physiol.* 2015; 2 (1): e25761.

19. Zarei M, Mohammadi S and Asgari Nematian M. Evaluation of the antinociceptive effect of methanolic extract of Passiflora caerulea.L in adult male rat. *Armaghane Danesh* 2014; 19 (1): 56 - 66.

20. Pieters L, Apers S, Theunis M, Vaeck M, El Mazouari K, Cherrah Y, inventors; University of Antwerp, Avicenna Develpment, assignee. Medicinal plant extract. United States patent application US 2014, pp: 214-217.

www.SID.ir

Archive of SID

21. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983; 16: 109 - 11.

22. Sayyah M, Mandgary A and Kamalinejad M. Evaluation of the anticonvulsant activity of the seed acetone extract of Ferula gummosa Boiss. against seizures induced by pentylenetetrazole and electroconvulsive shock in mice. *Journal of Ethnopharmacol*. 2002; 82 (2): 105 - 9.

23. Collier HOJ, Dinneen LC, Johnson CA and Schneider C. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *Br. J. Pharmacol.* 1968; 32: 295 - 310.

24. D'Amour FE and Smith DL. A method of determining loss of pain sensation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1941; 27: 74 - 7.

25. Dubuisson D and Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effect of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 1977; 4: 161 - 74.

26. Lorke DA. New approach to acute toxicity testing. *Archives of Toxicol.* 1983; 54 (4): 275 - 87.

27. Calixto JB. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal view. *J. Ethnopharmacol.* 2005; 100: 131 - 4.

28. Bentley GA, Newton SH and Starr J. Evidence for an action of morphine and the enkephalins on sensory nerve endings in the mouse peritoneum. *British J. Pharmacol.* 1981; 73: 325 - 32.

29. Fields HL and Basbaum AJ. Central nervous system mechanisms of pain modulation. The textbook of pain. New York: Churchill Livingstone 2009, pp: 243 - 51.

30. Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH and Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 1999; 51: 5-17.

31. Hochian P, Capet C and Colin R. Digestive Complications of aspirin. *Rev. Med. Intern.* 2000; 21: 50 - 9.

32. Negus SS, Vanderah TW, Brandt MR, Bilsky EJ, Becerra L and Borsook D. Preclinical assessment of candidate analgesic drugs: recent advances and future challenges. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 319: 507 - 14.

33. Vaccarino AL, Tasker RAR and Melzack R. Analgesia produce by normal doses of opioid antagonists alone and in combination with morphin. *Pain* 1989; 36 (1): 103 - 9.

34. Bittar M, de Souza MM, Yunes RA, Lento R, DelleMonache F and Cechinel Filho V. Antinociceptive activityof I3, II8-binaringenin, a biflavonoid present in plants of the Guttiferae. *Planta Med.* 2000; 66: 84 - 6.

35. Calixto JB, Beirith A, Ferreira J, Santos AR, CechinelFilho V and Yunes RA. Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phytother. Res.* 2000; 14: 401 - 18.

36. Woodman OL and Chan E. Vascular and anti-oxidant actions of flavonols and flavones. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004; 31: 786 - 90.

37. Cho H, Yun CW, Park WK, Kong JY, Kim KS, Park Y and et al. Modulation of the activity of pro-inflammatory enzymes, COX-2 and iNOS, by chrysin derivatives. *Pharmacol. Res.* 2004; 49: 37-43.

38. Guimarães AG, Serafini MR and Quintans-Júnior LJ. Terpenes and derivatives as a new perspective for pain treatment: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2014; 24 (3): 243 - 65.

39. Golshani Y, Zarei M and Mohammadi S. Acute/Chronic Pain Relief: Is Althaea officinalis Essential Oil Effective? *Avicenna J. Neuro Psycho Physiol*. 2015; 2 (4): e36586.

www.SID.ir