

بررسی اثر ضددردی عصاره الکلی بخش‌های هوایی گیاه مریم‌گلی (*Salvia sclarea*)
در موش‌های کوچک نر بالغ آزمایشگاهی

اکرم عیدی*

گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

مریم عیدی

گروه زیست‌شناسی، واحد ورامین، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران

علی مازوجی

گروه زیست‌شناسی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، رودهن، ایران

سپیده سید علی مرتضائی

گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۰/۱۴

تاریخ دریافت: ۸۶/۹/۳

چکیده

مقدمه: بخش‌های هوایی گیاه *Salvia sclarea* از تیره نعناع در بسیاری از کشورها جهت مقاصد پزشکی و آرایشی کشت می‌گردند.

هدف: در تحقیق حاضر، اثرات ضددردی عصاره اتانلی بخش‌های هوایی گیاه *Salvia sclarea* در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نژاد NMRI مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: فعالیت ضددردی عصاره اتانلی گیاه به وسیله تست فرمالین و تست انقباضات شکمی در این حیوان ارزیابی گردید. عصاره اتانلی با دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی تزریق گردید. گروه کنترل سرم فیزیولوژیک را به عنوان حلال عصاره اتانلی دریافت نمودند.

*عهده‌دار مکاتبات: akram_eidi@yahoo.com، تلفن: ۰۲۱-۴۴۸۶۵۹۳۹

نتایج: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که عصاره اتانلی گیاه درد را در تست فرمالین کاهش می‌دهد. عصاره اتانلی گیاه اثرات ضددردی را در برابر بروز انقباضات شکمی توسط اسید استیک نشان داد.

نتیجه گیری: داده‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که بخش‌های هوایی گیاه *Salvia sclarea* دارای اثرات ضددردی می‌باشد، هر چند مطالعات بیشتری برای تعیین اثرات درمانی آن مورد نیاز می‌باشد.

واژه های کلیدی: *Salvia sclarea*، درد، موش کوچک آزمایشگاهی

مقدمه

جنس سالویا یکی از بزرگترین اعضای خانواده نعناع *Lamiaceae* است. این جنس شامل تقریباً ۷۰۰ گونه در سراسر دنیا می‌باشد. ۵۸ گونه از این جنس در ایران شناسایی شده است که ۱۷ گونه آن اندمیک ایران می‌باشند. گیاهان جنس سالویا به عنوان طعم‌دهنده دارای مصارف غذایی می‌باشند و همچنین در چندین ناحیه از دنیا جهت مقاصد پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند.^(۱) گیاه مریم‌گلی (*Salvia sclarea* L.) با نام متداول *clary sage* بعنوان گیاه آروماتیک در بخش‌های مختلف اروپا جهت معطر ساختن غذا، پزشکی، آرایشی و صنایع عطرسازی کشت می‌شود. گیاه مریم‌گلی دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی^(۲،۳،۴) و آنتی‌باکتریال^(۵) می‌باشد. گیاه دارای ترکیبات الکل‌های مونوترپن (*terpineol*)، هیدروکربن‌های سسکوئین‌ترین (شامل *germacrene D* و *caryophyllene*)، دی‌ترپنوئیدها (عمدتاً *sclareol*)^(۶) و *sclareapinone*^(۷) می‌باشد.^(۸)

درد یک مودالیت‌ه حسی است که در بسیاری از موارد تنها نشانه‌ای برای شناسایی بیماری است. بشر در سراسر تاریخ بسیاری از فرم‌های مختلف درمان را برای تسکین درد بکار برده است که در بین آنها، طب سنتی جایگاه ویژه‌ای را به خود اختصاص داده است. متداول‌ترین گیاه، گیاه خشخاش (*Papaver somniferum*) می‌باشد که مرفین از آن به دست آمده است و به عنوان سردسته داروهای ضد دردی اویپوئیدی در نظر گرفته می‌شود. ایپات‌ها به منظور تسکین درد، عموماً با اثر بر سه گیرنده اویپوئیدی (μ , κ , δ) در سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند. چنین داروهایی خصوصاً برای درمان درد مزمن مهم هستند. گرچه مرفین قرن‌ها به عنوان سردسته تسکین‌دهنده‌های درد معرفی شده است، اما اثر آن کاملاً بی‌خطر نمی‌باشد. خصوصیات اعتیادآور و عوارض جانبی در مرفین وجود دارد. عوارض جانبی شامل مشکلات تنفسی، چرت زدن، کاهش تحرک معده روده‌ای، تهوع و تغییرات در سیستم عصبی خودکار و اندوکراین می‌باشند.^(۹)

تاکنون گزارشی در ارتباط با اثرات ضددردی گیاه *Salvia sclarea* ارائه نشده است، لذا در تحقیق حاضر اثرات ضددردی گیاه مریم‌گلی با استفاده از تست فرمالین و تست انقباضات شکمی در موش کوچک آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته و اثرات ضددردی آن گیاه با داروی ضد درد رایج، مرفین مورد مقایسه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری، شناسایی گیاه

بخش‌های هوایی گیاه *Salvia sclarea* در خرداد ماه سال ۱۳۸۵ از منطقه جاده چالوس نرسیده به سیاه بیشه جمع‌آوری گردید و در هرباریوم دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم و تحقیقات از نظر تاگسونومیکی شناسایی گردید. بخش‌های هوایی گیاه در درجه حرارت ۲۵ درجه سانتی‌گراد در سایه خشک شده و توسط آسیاب مکانیکی به صورت پودر درآمد. پودر خشک تا زمان آزمایش در فریزر نگهداری گردید.

آماده‌سازی عصاره

پودر بخش‌های هوایی گیاه *Salvia sclarea* با اتانول ۸۰ درصد مخلوط شد. سپس مخلوط حاصل در دستگاه سوکسله قرار داده شد و عصاره بدست آمده با استفاده از دستگاه Rotary خشک گردید.

حیوانات آزمایشگاهی

موش‌های نر بالغ نژاد NMRI با محدوده وزنی ۲۵-۳۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری گردیدند و در شرایط مناسب آزمایشگاهی با درجه حرارت کنترل شده 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد، دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی هوا بین ۶۰-۴۰ درصد نگهداری شدند. حیوانات دسترسی مداوم به آب و غذا داشتند.

گروه‌های تجربی

عصاره گیاهی در دوزهای مختلف، داروی مرفین و سرم فیزیولوژیک به صورت تزریق درون صفاقی تیمار گردید. حجم ماده تیمار شده در تمامی گروه‌ها ۰/۲ میلی‌لیتر بود. تمامی تجربیات رفتاری در محدوده زمانی ۱۳-۸ انجام گرفت. هر حیوان فقط یک بار مورد آزمایش قرار گرفت. تعداد حیوانات در هر گروه ۶ سر می‌باشد.

- گروه ۱: حیواناتی که سرم فیزیولوژیک را دریافت نمودند.
- گروه ۲: حیواناتی که عصاره گیاهی را در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند.
- گروه ۳: حیواناتی که عصاره گیاهی را در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند.
- گروه ۴: حیواناتی که عصاره گیاهی را در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند.
- گروه ۶: حیواناتی که مرفین را در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند.
- تست فرمالین ۳۰ دقیقه پس از انجام تزریقات در تمامی گروه‌ها انجام گردید.

تست فرمالین

فعالیت ضددردی حیوانات با استفاده از آزمایش فرمالین مورد ارزیابی قرار گرفت. یک ساعت قبل از آزمایش، حیوانات در قفس استاندارد $13 \times 12 \times 30$ سانتی‌متر قرار داده شدند که به عنوان قفس مشاهده در نظر گرفته شد. ۵۰ میکرولیتر از فرمالین ۲/۵٪ به سطح پشتی پنجه پای راست حیوان تزریق گردید. حیوانات به مدت ۶۰ دقیقه بعد از تزریق فرمالین مشاهده شدند و میزان پاسخ حیوان به درد در پای تزریق شده ثبت گردید. امتیاز پاسخ به درد در مرحله اول ۰-۵ دقیقه و مرحله دوم ۴۵-۱۵ دقیقه پس از تزریق فرمالین در نظر گرفته شد. داروها ۳۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین تیمار گردیدند.^(۱۰)

نحوه نمره‌گذاری

اساس نمره‌گذاری به شرح زیر است :

امتیاز صفر - هر دو پنجه روی کف جایگاه قرار گرفته‌اند، وزن حیوان بطور مساوی روی آنها قرار دارد. حین حرکت نیز ترجیح اختیاری جهت استفاده از پنجه مقابل وجود ندارد.

امتیاز یک - پای تزریق شده به آرامی روی کف یا بخشی از بدن حیوان قرار گرفته و فشار کمی روی آن اعمال می‌شود. حین حرکت لنگش واضحی دیده می‌شود.

امتیاز دو - پای تزریق شده کاملاً از کف جعبه برداشته شده و هیچ تماسی با سطح ندارد. پای مقابل محکم روی سطح قرار گرفته است.

امتیاز سه - حیوان پای تزریق شده را می‌لیسد، گاز می‌گیرد یا به شدت می‌لرزاند. این حرکت بطور مشخصی با حرکات حیوان جهت تمیز کردن خودش متفاوت است، گرچه تبدیل شدن یکی به دیگری ممکن است، دیده شود.

تست انقباضات شکمی (Writhing test)

در روز آزمایش به منظور عادت کردن حیوانات به محیط، هریک از آنها ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش در جعبه استاندارد شیشه‌ای مذکور قرار داده شدند. ابتدا سرم فیزیولوژیک، عصاره اتانلی بخش‌های هوایی گیاه مذکور حل شده در سرم فیزیولوژیک استریل با دوزهای مختلف ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به میزان ۰/۲ میلی‌لیتر به صورت درون صفاقی تزریق گردید. پس از گذشت ۱۵ دقیقه اسید استیک به حجم ۰/۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن با غلظت ۱٪ تزریق شد و ۵ دقیقه پس از تزریق درون صفاقی اسید استیک تعداد انقباضات شکمی (به گونه‌ای که هر دو پای موش کاملاً کشیده گردد) شمارش گردید. در ضمن هر حیوان فقط یکبار استفاده گردید.^(۱۱)

تعیین LD₅₀

به منظور تعیین دوز کشنده، تعداد ۱۰ حیوان در هر گروه انتخاب گردید و عصاره اتانلی بخش‌های هوایی گیاه *Salvia sclarea* در دوزهای ۶۰۰۰، ۷۰۰۰، ۸۰۰۰ و ۹۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی تیمار گردیدند. میزان مرگ و میر حیوانات تا ۷۲ ساعت بعد از تزریق شمارش گردید و LD₅₀ عصاره گیاه تعیین گردید.^(۱۲)

آنالیز آماری داده‌ها

تمامی داده‌ها از نظر آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (one - way ANOVA) و تست Tukey بررسی گردیدند. نتایج به صورت Mean±S.E.M ارائه گردید. ملاک استنتاج آماری $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج و بحث

درد یکی از مشکلات اصلی سلامت عمومی جوامع می‌باشد، هرچند که به عنوان شاخصی برای شناسایی بیماری در نظر گرفته می‌شود. درد عمدتاً یک مکانیسم حفاظتی برای بدن است و بدن‌بال آسیب دیدن بافت‌ها ایجاد می‌گردد و بدین ترتیب شخص را وادار به واکنش به منظور برداشتن محرک دردزا می‌کند. هم‌اکنون دو دسته اصلی از مواد ضد درد یعنی اوپیوئیدها و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (شبه آسپیرین) جهت تسکین درد مورد استفاده قرار می‌گیرند که با وجود کاربرد فراوان دارای عوارض جانبی بسیار نیز می‌باشند. به عنوان مثال شبه آسپیرین‌ها، آسیب‌هایی را به دستگاه گوارش، کلیه‌ها و سیستم عصبی مرکزی وارد می‌سازند. در مورد داروهای ضد درد اوپیوئیدی نیز مشکلاتی مانند مقاومت به دارو، وابستگی، سرخوشی و سوء استفاده وجود دارد.^(۹)

تعداد وسیعی از ترکیبات شیمیایی در بسیاری از گیاهان با خصوصیات آنالژژیک شناسایی شده است. بررسی‌های فارماکولوژیکی فعالیت آنالژژیک تعداد وسیعی از آکالوئیدها، ترپنوئیدها، فلاونوئیدها، لاکتون‌ها را اثبات نموده است.^(۱۳) وجود سسکوئینی‌ترین‌ها و مونوترپن‌ها در این گیاه به اثبات رسیده است.^(۶)

در تحقیق حاضر ابتدا، سمیت عصاره جهت قضاوت بر ایمن بودن دوزهای مؤثر بر اثرات ضد دردی تعیین گردید. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان LD₅₀ در ۷۲ ساعت پس از تیمار درون صفاقی عصاره الکلی بخش‌های هوایی گیاه *Salvia sclarea*، ۸۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. لذا گیاه دارای سمیت بسیار اندک بوده و دوزهای مؤثر بر تسکین درد ایمن هستند (جدول ۱).

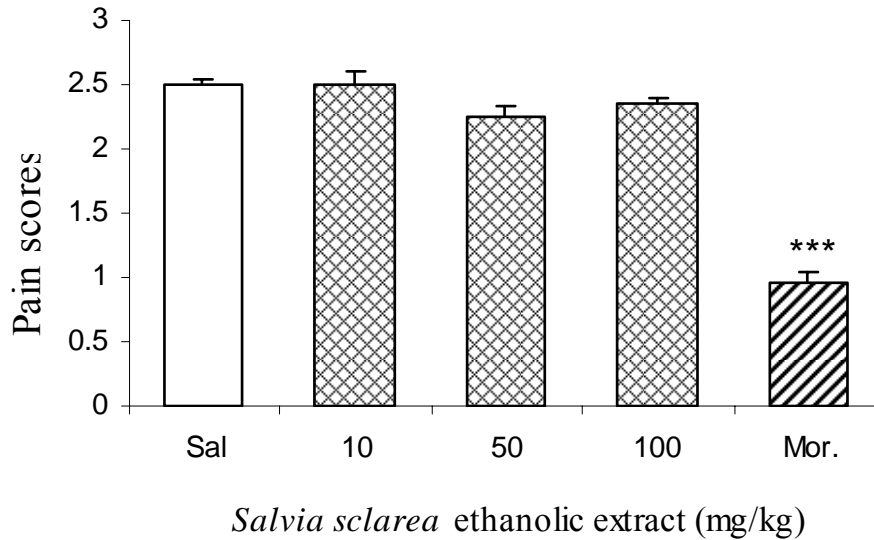
جدول ۱- اثر تزریق درون صفاقی عصاره الکلی بخش‌های هوایی گیاه مریم گلی به منظور تعیین LD₅₀

باقیمانده	تعداد حیوانات کشته شده در ساعات‌های مختلف پس از تزریق								دوز (میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)
	۷۲	۴۸	۲۴	۱۲	۸	۴	۱	۰/۵	
۸	۰	۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۶۰۰۰
۷	۰	۲	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۷۰۰۰
۵	۰	۱	۳	۱	۰	۰	۰	۰	۸۰۰۰
۱	۰	۰	۰	۰	۰	۶	۰	۳	۹۰۰۰

تعداد حیوانات در هر گروه = ۱۰ سر

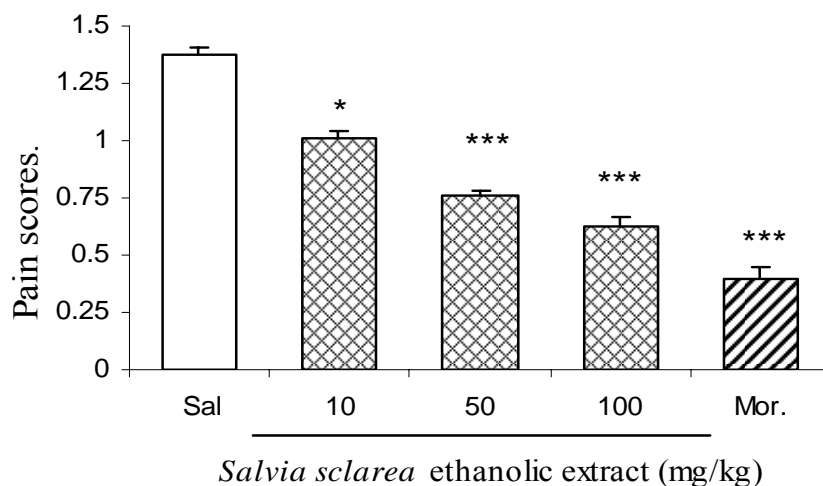
نتایج تحقیق حاضر نشان داد که عصاره الکلی گیاه *Salvia sclarea* در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش معنی‌داری در پاسخ‌های ظاهر شده در فاز اولیه درد القا شده توسط تست فرمالین نمی‌گردد. عصاره الکلی برخلاف مرفین فاز اولیه درد القا شده توسط تست فرمالین در ۵-۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین را به صورت معنی‌داری کاهش نداده است (نمودار ۱). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که عصاره الکلی گیاه *Salvia sclarea* در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت وابسته به دوز موجب کاهش معنی‌داری در پاسخ‌های ظاهر شده در فاز ثانویه درد القا شده توسط تست فرمالین می‌گردد. عصاره الکلی همانند

مرفین به صورت معنی داری ($P < 0/001$) موجب تخفیف فاز ثانویه درد القا شده توسط تست فرمالین در ۱۵-۴۵ دقیقه پس از تزریق فرمالین می گردد (نمودار ۲).



نمودار ۱- اثر تیمار درون صفاقی مرفین (Mor.) و عصاره الکلی گیاه *Salvia sclarea* در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر فاز اولیه درد القا شده توسط تست فرمالین. حیوانات کنترل سرم فیزیولوژیک (Sal.) دریافت نمودند. هر ستون Mean ± S.E.M را نشان می دهد. تعداد حیوانات در هر گروه ۶ سر می باشد. $p < 0/001$ *** اختلاف پاسخ به درد را از گروه کنترل نشان می دهد.

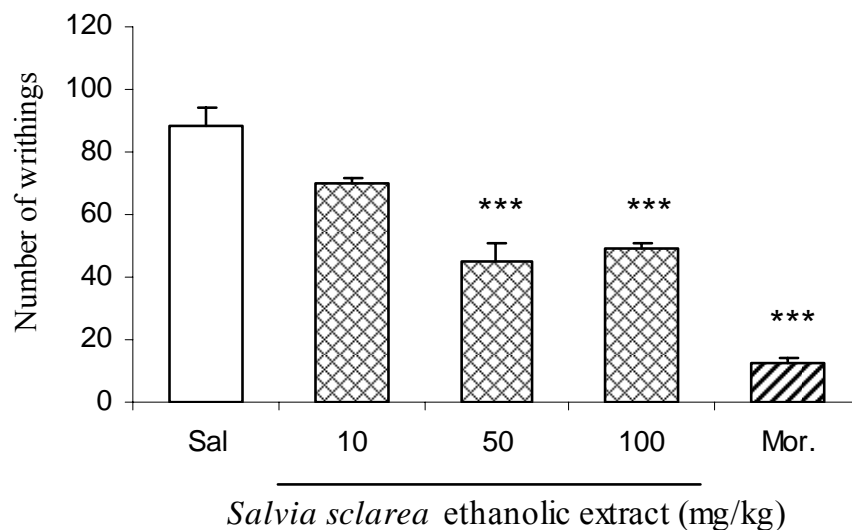
بهترین مدل برای تعیین درد حاد، بدون شک تست فرمالین است. مهم ترین ویژگی تست فرمالین این است که چونندگان دو نوع پاسخ به درد را نشان می دهند که ظاهراً از طریق دو مکانیسم مختلف عمل می کنند. مرحله اول بلافاصله بعد از تزریق فرمالین ظاهر می شود که به مدت ۵ دقیقه طول می کشد. ظاهراً این درد به علت تحریک مستقیم گیرنده های درد است. در فاصله ۱۵ دقیقه بعد از تزریق فرمالین، حیوان رفتار خاصی از خود نشان نمی دهد، بعد از ۱۵-۲۰ دقیقه فاز دوم درد شروع می شود و حیوان دوباره شروع به لیسیدن پای مربوطه را ادامه می دهد که حدوداً ۴۰ دقیقه طول می کشد.^(۱۴) اثر تولید شده در فاز اول وابسته به اثرات مستقیم و حدواسط بر گیرنده های حسی، برادی کینین یا مسیر گلوتاماترژیک است، در حالیکه فاز ثانویه وابسته به پاسخ های التهابی القا شده توسط آبشار اسید آراشیدونیک می باشد. مکانیسمی که گیاه فعالیت آنالژزیک خود را اعمال می کند، ناشناخته است و تحقیق های بیشتری برای توصیف مکانیسم ضد دردی آن مورد نیاز است.^(۱۵)



نمودار ۲- اثر تیمار درون صفاقی مورفین (Mor.) و عصاره الکلی گیاه *Salvia sclarea* در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر فاز ثانویه درد القا شده توسط تست فرمالین. حیوانات کنترل سرم فیزیولوژیک (Sal.) دریافت نمودند. هر ستون Mean±S.E.M را نشان می‌دهد. تعداد حیوانات در هر گروه ۶ سر می‌باشد. $p < 0.05$ *، $p < 0.001$ *** اختلاف پاسخ به درد را از گروه کنترل نشان می‌دهد.

نتیجه گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تزریق درون صفاقی عصاره الکلی گیاه *Salvia sclarea* در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش درد القا شده توسط اسید استیک در موش نر بالغ می‌گردد. مورفین در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش درد می‌گردد (نمودار ۳).



نمودار ۳- اثر تزریق درون صفاقی عصاره اتانلی گیاه *Salvia sclarea* در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و مرفین (Mor.) در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر درد القا شده توسط اسید استیک در موش کوچک آزمایشگاهی نر بالغ. اسید استیک ۱۵ دقیقه پس از تیمار عصاره تزریق گردید. تعداد انقباضات شکمی ۵ دقیقه پس از تیمار اسید استیک به مدت ۳۰ دقیقه شمارش گردید. حیوانات گروه شاهد سرم فیزیولوژیک (Sal.) دریافت نمودند. تعداد حیوانات در هر گروه ۶ سر می‌باشد. نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{S.E.M}$ ارائه گردیده است.

$p < 0.001$ *** اختلاف پاسخ به درد را از گروه کنترل نشان می‌دهد.

انقباضات شکمی وابسته به حساسیت گیرنده‌های درد به ترکیباتی از جمله پروستاگلاندین‌ها می‌باشد. آسیب بافتی سبب آزادسازی ترکیباتی مانند پروستاگلاندین‌ها، برادی‌کینین، سروتونین، ماده P و هیستامین می‌گردد. این میانجی‌گرها از نواحی آسیب دیده آزاد شده و گیرنده‌های درد را تحریک می‌نمایند.^(۱۶) در تست انقباضات شکمی، اسید استیک تزریق شده به صورت درون صفاقی موجب افزایش پروستاگلاندین‌ها، $\text{PGF}_{2\alpha}$ در سطح مایع صفاقی می‌گردد. و بخشی از گیرنده‌های صفاقی را درگیر می‌نماید و سبب بروز درد التهابی توسط القاء نفوذپذیری مویرگی می‌گردد. اگر چه این تست کاملاً تخصصی نمی‌باشد ولی روش بسیار حساسی برای نشان دادن اثرات ضددردی پیچیده می‌باشد. بنابر این احتمالاً گیاه اثرات ضددردی خود را از طریق سنتز مهارکنندگان چنین ترکیباتی از جمله پروستاگلاندین‌ها القاء می‌نماید. اثرات مشاهده شده همچنین پیشنهاد می‌کنند که احتمالاً پروستاگلاندین‌ها در عمل ضددردی گیاه درگیر شده باشند. فعالیت ضددردی آگونیست اوپیوئیدی و نمایندگان ضدالتهابی غیراستروئیدی را می‌توان به وسیله تست انقباضات شکمی شناسایی نمود.^(۱۷) این روش به طور طبیعی برای مطالعه فعالیت ضددردی محیطی داروها کاربرد دارد. تست انقباضات شکمی القاء شده با اسید استیک معتبر، قابل اجراء و آسان است و قابلیت ایجاد درد سریع محیطی را دارد.

انقباض شکمی توأم با کشیدن پاهای عقبی که بوسیله اسید استیک القاء شده است، یک مدل درد احشایی است و برای تعیین آنالژزی مرکزی و محیطی به صورت وسیعی بکار می‌رود. گزارش شده است که بیوستنز

پروستاگلاندین‌ها نقش مهمی در مکانیسم نوسی‌سپتو در این مدل درد بازی می‌کند.^(۱۸) علاوه بر پروستاگلاندین‌ها چندین میانجی دیگر التهابی شامل فاکتور نکروزه کننده تومور آلفا (tumor necrosis factor- α , TNF- α) و اینترلوکین‌ها نیز با پاسخ نوسی‌سپتو به اسید استیک ارتباط دارند.^(۱۹) همچنین گزارش شده است که پاسخ انقباض شکمی القاء شده بوسیله اسید استیک به فعالیت ماکروفاژها و ماست‌سل‌های صفاقی بستگی دارد.^(۱۸) ماکروفاژها علاوه بر عمل بیگانه‌خواری، کینین‌ها را ترشح می‌کنند. کینین‌ها از جمله برادی‌کینین، آزادسازی اسید آراشیدونیک را با شکل‌گیری متعاقب پروستاگلاندین E₂ یا پروستاگلاندین F₂ تحریک می‌نماید. ماست‌سل‌ها میانجی‌گرهای التهابی شامل اینترلوکین‌ها، فاکتور فعال‌کننده پلاکت (Platelet-activating factor)، فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت - ماکروفاژ (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)، پروتئین التهابی ماکروفاژ (Macrophage inflammatory protein) و متابولیت‌های اسید آراشیدونیک، پروستاگلاندین‌ها و لوکوترین‌ها را سنتز می‌نمایند.^(۲۰)

از آنجایی که عصاره الکلی بخش‌های هوایی گیاه *Salvia sclarea* همانند مرفین (ولی نه با قدرت اثر مرفین) فاز ثانویه تست فرمالین و همچنین انقباضات شکمی القاء شده با اسید استیک را مهار نموده است، لذا می‌توان اثرات آنالژزیک آن را به صورت عملکرد محیطی در نظر گرفت. نتایج تست‌های فارماکولوژیکی در مطالعه حاضر پیشنهاد کننده سمیت اندک و اثرات آنالژزیک این گیاه است. هرچند شناسایی بخش فعال این گیاه که دارای اثرات آنالژزیک است، حائز اهمیت می‌باشد.

References:

1. Ozcan, M., and Tzakou, O., and Couladis, M., *Flav. Fragr. J.*, **18** 325 (2003).
2. Miliauskasa, G., Venskutonisa, P.R., and Van Beek, T.A., *Food Chem.*, **85**, 231 (2004).
3. Bektas, T., Munevver, S., Akpulat, H., and Sokmen, A., *Food Chem.*, **95**, 200 (2006).
4. Gulcin, I., Uguz, M.T., Oktay M., Beydemir S., and Kufrevioglu O.I., *Turk. J. Agric. For.*, **28**, 25 (2004).
5. Kuz'ma, L., Ro'alski, M., Walencka, E., Ro'alskac, B., and Wysokin'ska, H., *Phytomedicine*, **14**, 31 (2007).
6. Tognolini, M., Barocelli, E., Ballabeni, V., Bruni, R., Bianchi, A., Chiavarini M., and Impicciatore M., *Life Sci.*, **78**, 1419 (2006).
7. Ulubelen, A., Sonmez U., and Topcu G., *Phyto Chem.*, **44**, 1297 (1997).
8. Hudaib, M., Grazia Bellardi, M., Rubies-Autonell, C., Fiori, J., and Cavrini, V., *Pharmacol.*, **56**, 219 (2001).
9. Almeidal, R.N., Navarro, D.S., and Barbosa-Filho J.M., *Phytomedicine*, **8**, 310 (2001).
10. Dubuisson, D., and Dennis, S.G., *Pain*, **4**, 161 (1977).
11. Collier, H.D.J., Dinnin, L.C., Johnson, C.A., and Schneider, C., *B. J. Pharmacol. Chemother.*, **32** 295 (1968).
12. Bodi, T., and Nodine, J.H., *Clinical techniques for evaluation of anti-anxiety drugs*. 1st ed. Year book medical, USA (1964).
13. Hua, X.Y., Chen, P., Hwang, J., and Yaksh, T.L., *Pain*, **71**, 313 (1997).
14. Hunskaar, S., Fasmer, O.B., and Hole, K., *J. Neurosci. Methods*, **14**, 69 (1985).

-
15. Farsam, H., Amanlou, M., Dehpour, A.R., and Jahaniani F., *J. Ethnopharmacol.*, **71**, 443 (2000).
 16. Kidd, B.L, and Urban, L.A., *Br. J. Anaesth.*, **87**, 3 (2001).
 17. Vogel, H.G. *Pharmacol. Assays*, **25**, 402 (1997).
 18. 18-Watson, B., and Lingford-Hughes, A., *Psychiatry*, **6**, 309 (2007).
 19. Marceau, F., Fred Hess, J. and Bachvarov, D.R., *Pharmacol. Rev.*, **50**, 357 (1998).
 20. Walsh, L.J., *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.*, **14**, 188 (2003).