ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۲۰، شماره۱۱، بهمن ۱۳۹۴(شماره پی در پی۱۰۶)

مقاله پژوهشی

اثر ضد دردی عصاره هیدرواتانولی برگ گیاه شمعدانی عطری (*Pelargonium graveolens* L.) در موش سوری نر

ندا حیدری[۱]، ناصر میرازی[۲*]

[۱]گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی‌واحد همدان، همدان، ایران، [۲]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۴/۵/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۹/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: درد حسی است پیکری که در بسیاری از موارد نشانه‌ای برای شناسایی بیماری‌ها می‌باشد. گیاه شمعدانی عطری یکی از گیاهان دارویی محسوب می‌گردد که در طب سنتی کاربرد دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثر ضددردی عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شمعدانی عطری در موش سوری نر می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی از ۴۲ سرموش سوری نر در ۶ گروه ۷ سری استفاده شد. گروهای مورد آزمایش شامل: گروه کنترل(دریافت کننده نرمال سالین، ۰/۲۵ میلی لیتر، داخل صفاقی)، گروه شاهد مثبت، دریافت کننده مورفین (۱میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، داخل صفاقی)، گروه‌های تیمار شده با عصاره هیدرواتانولی برگ گیاه شمعدانی عطری(با دوزهای۱۰۰، ۲۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، داخل صفاقی) و گروه تیمار شده با نالوکسان(۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن + ۲۰۰ میلی‌گرم عصاره شمعدانی بر کیلوگرم وزن بدن). به منظور ارزیابی اثرات ضددردی عصاره از آزمون‌های تیل فیلیک وتست رایتینگ استفاده شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از روش‌های آماری آنالیز واریانس و تست تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلو گرم وزن بدن عصاره شمعدانی فاقد اثر معنی‌دار در کاهش درد بود. دوزهای ۲۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره سبب کاهش معنی‌دار درد در مقایسه با گروه کنترل گردیدند. هم‌چنین دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن شمعدانی عطری بیشترین اثرضددردی را در مقایسه با مورفین نشان داد($P<۰/۰۰۱$). استفاده از نالوکسان همراه با عصاره در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، نشان داد که دارای کاهش معنی‌دار نسبت به گروه دریافت کننده مورفین و افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل در کاهش درد بود($P<۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: عصاره برگ گیاه شمعدانی عطری دارای اثر ضد دردی قابل ملاحظه و معنی‌داری در موش سوری می‌باشد. احتمال دارد که عصاره برگ گیاه شمعدانی عطری به دلیل دارا بودن ترکیبات فلاونوئیدی دارای اثر بر سیستم ضد دردی اوپیوئیدی باشد.

واژه‌های کلیدی: تیل فیلیک ، رایتینگ، درد، گیاه شمعدانی عطری، موش سوری

[*]**نویسنده مسئول: ناصر میرازی**، همدان، دانشگاه بوعلی سینا، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی
Email: mirazi205@gmail.com

مقدمه

درد به وسیله شرینگتون به عنوان یک رفلکس محافظتی فیزیکی اجباری تعریف شده است. محرک‌های دردناک عموماً پاسخ‌های عقب کشیدن و احترازی قدرتمندی ایجاد می‌کنند. این حس بسیار پیچیده است زیرا وقتی درد به طول می انجامد و بافت آسیب می‌بیند، مسیرهای نوسی‌سپتور مرکزی حساس و دوباره سازمان‌یابی می‌شوند(۱). پیام حس درد به وسیله گیرنده‌های حس درد دریافت شده و از طریق اعصاب حسی درد به سیستم اعصاب مرکزی می‌رسد و در شاخ خلفی نخاع به اعصاب ردیف دوم در مسیر هدایت حس درد منتقل می‌شود. این اعصاب متقاطع شده و از طریق ستون جانبی نخاع صعود کرده و به نواحی مختلف تنه مغز و هسته‌های رله کننده اختصاصی تالاموس می‌رسند. از این هسته‌ها نورون‌های ردیف سوم پیام حس درد را به بخش‌های مختلف در قشر مغز و سیستم لیمبیک هدایت می‌کند(۲). ابتلا به بعضی از دردها در دراز مدت اثرات نامطلوب روحی و روانی بر فرد تحمیل می‌کند به همین دلیل بشر همیشه به دنبال یافتن راه حلی برای از بین بردن و یا کاهش آن بوده است و تلاش‌های مؤثر زیادی در زمینه شناخت مکانیسم‌های درد و درمان آن صورت گرفته است. درمان با داروهای صناعی یک طیف درمانی و درمان با داروهای گیاهی طیف دیگر درمان می‌باشد(۳). اوپیوئیدهای صناعی هنوز داروهای انتخابی در درمان دردهای شدید می‌باشند، با وجود این مصرف مزمن داروهای فوق دارای عوارضی مانند خواب آلودگی، ضعف، اختلال دریچه پروستات و تأخیر در روند ادرار طبیعی، یبوست، حساسیت پوستی، کهیر، خارش، سردرد، سرگیجه، فقدان تمرکز، تپش قلب و حالت تهوع است (۴). داروهای مسکن اوپیوئیدی که برای کاهش درد استفاده می‌شوند در کبد متابولیزه می‌شوند و همگی دارای عوارض فراوانی از جمله اختلال در سیستم عصبی مرکزی، سیستم تنفسی، اختلال قلبی و عروقی، انقباض عضلات صاف، اختلال دستگاه گوارش، کاهش سطح هوشیاری و خواب آلودگی و اعتیاد هستند(۵). داروهای گیاهی که معمولاً اسانس یا عصاره گیاهان دارویی موجود در طبیعت می‌باشد، از جمله داروهایی می‌باشند که مصرف آنها عوارض جانبی نداشته و یا فاقد عوارض شدید می باشند و به همین دلیل، امروزه تحقیق در مورد این داروها گسترش یافته است(۶). گیاه شمعدانی عطری یا گل عطر چای با نام علمی *Pelargonium graveolens* L. از تیره Geraniacea بوده و گیاهی کند رشد و چندساله، عموماً علفی با ساقه‌های بلند و برگ‌های گرد با حاشیه موج‌دار و عطری شبیه گل سرخ و سیب دارد. عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شمعدانی عطری غنی از ترکیب‌های فلاونوییدی و اسیدهای چرب ضروری است(۷). انواع ویتامین‌ها مانند ویتامین‌های A و E و کومارین نیز از ترکیب‌های شاخص در این عصاره می‌باشند. با تأثیر دادن برگ له شده گیاه شمعدانی عطری بر روی پوست، خارش و تحریک‌های جلدی بر طرف می‌شود(۸). استفاده از برگ گیاه شمعدانی

عطری در بیماران میتلا به دیابت موجب کاهش مقدار قند خون می‌شود (۹). با توجه به اهمیت کنترل درد در علم پزشکی و نیز با توجه به این که گیاه شمعدانی از گیاهان دارویی مهمی‌است که کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است، لذا بر آن شدیم تا در مطالعه حاضر به اثر ضد دردی عصاره هیدرواتانولی برگ گیاه شمعدانی عطری در موش‌های سوری نر بپردازیم.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع تجربی می‌باشد. ابتدا گیاه شمعدانی عطری از گلخانه دانشکده کشاورزی دانشگاه بوعلی سینا تهیه شد. جنس و گونه آن به طور دقیق به وسیله کارشناس متخصص گیاه شناس گروه زیست شناسی دانشکده علوم پایه دانشگاه بوعلی سینا همدان شناسایی و با کد هرباریومی۳۷۶۶۶ تعیین گردید. برگ‌های گیاه شمعدانی عطری جدا و سپس در درجه حرارت اتاق و در سایه کاملاً خشک گردید. برگ‌های خشک شده گیاه شمعدانی عطری به وسیله آسیاب الکتریکی کاملاً به صورت پودر درآورده شد. میزان ۲۰۰ گرم از پودر گیاه مورد نظر در درون یک ارلن یک لیتری ریخته شد و به آن الکل اتیلیک ۸۰ درصد اضافه گردید. حجم مایع به گونه‌ای بود که سطح پودر را کامل بپوشاند و پودر گیاه در آن غوطه ور گردد. سپس درب ارلن با پارا فیلم کاملاً مسدود گردید. ترکیب حاصل به مدت یک هفته در این وضعیت در یخچال جهت محافظت از دمای محیط باقی ماند. در مرحله بعد ترکیب حاصله را با کاغذ صافی، صاف گردید. سپس محلول صاف شده را به وسیله دستگاه روتاری (LabTech 22-Germany) در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد و سرعت چرخش ۷۰-۶۰ دور در دقیقه تا یک سوم حجم اولیه تغلیظ گردید. محلول به دست آمده در پتری دیش ریخته و در زیر هود به مدت ۴۸ ساعت قرار داده شد تا کاملاً تغلیظ گردید(۱۰).

حیوانات مورد آزمایش در این مطالعه، موش‌های سوری نژاد بالب سی در محدوده وزنی ۳۵-۲۵ گرم بودند که از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند. موش‌ها در خانه حیوانات به مدت یک هفته تا رسیدن به شرایط ثبات و تطابق با محیط، نگهداری شدند. شرایط نگهداری حیوان از نظر دما، رطوبت، نور، تغذیه و سایر عوامل زیستی تحت کنترل بود. دمای محیط۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت آن ۵۰ تا ۵۵ درصد بود. از لحاظ میزان تابش نور نیز در شبانه روز، موش‌ها در یک دوره تناوب ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. این مطالعه تحت اصول کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی‌واحد همدان انجام گرفته است.

جهت انجام این آزمایش از ۴۲ سر موش کوچک آزمایشگاهی نر استفاده شد. موش‌ها به طور تصادفی به ۶ گروه ۷ سری تقسیم و برای تست تیل فلیک و تست رایتینگ استفاده شدند. مدت ۲۱ روز بین دو تست به موش‌ها استراحت داده شد. موش‌ها جهت تشخیص از یکدیگر علامت‌گذاری شدند.

در هر گروه قبل از انجام تزریق سه بار تست پرش دم (تیل فلیک)با فاصله ۲ دقیقه از هم، انجام شد و پس از انجام تزریق با فاصله زمانی ۲۰ دقیقه مجدداً سه بار تست تیل فیلیک انجام گرفت.

گروه کنترل، دریافت نرمال سالین (۰/۲۵ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن)، گروه دریافت کننده دوز کم عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شمعدانی عطری (دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، گروه دریافت کننده دوز متوسط عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شمعدانی‌عطری (دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، گروه دریافت کننده دوز زیاد عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شمعدانی عطری (دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، گروه دریافت کننده نالوکسان (۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) همراه با عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شمعدانی عطری (دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن)به طور هم‌زمان و گروه دریافت کننده مورفین دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن. تمامی‌تزریق‌ها به صورت درون صفاقی انجام شد.

در تست رایتینگ، در هر گروه پس از گذشت ۱۵ دقیقه از تزریق ماده مورد نظر، تزریق اسید استیک ۰/۶ درصد و با حجم ۰/۲۵ میلی‌لیتر به صورت درون صفاقی انجام گرفت.

پس از تزریق عصاره و داروها، حیوانات به مدت ۳۰ دقیقه در داخل ظرف در بازی قرار داده شدند و در این مدت تعداد رایتینگ انجام شده آنها شمارش و ثبت گردید.

برای ارزیابی درد از آزمون پس کشیدن دم (تیل فلیک) استفاده شد، در این آزمون میزان بی‌دردی از طریق مدت تاخیر در عکس‌العمل دم در مقابل حرارت آسیب‌رسان بافتی، اندازه‌گیری شد که با تاباندن ستونی از اشعه نوری به نواحی انتهای دم و در سطح پشتی دم انجام شد. این تأخیر شاخص اندازه‌گیری درد است(۱۱).

این آزمایش با استفاده از دستگاه پرش دم، مدل TF- 5500 ساخت شرکت برج صنعت ایران انجام گرفت. آزمون بر اساس مدل ارایه شده قبلی انجام شد. شدت نور مورد استفاده برابر با ۷ بود و از مدت زمان قطع تابش(Cut off time) ۱۰ ثانیه به عنوان زمان قطعی نوردهی به منظور جلوگیری از آسیب بافتی استفاده شد. حیوانات به صورت افقی در محفظه مخصوص نگهداری حیوان قرار گرفت و دم آن آزاد بود. هر حیوان سه مرتبه و به فاصله دو دقیقه مورد آزمون قرار گرفت و سپس میانگین آن محاسبه گردید. این عمل قبل از تزریق و بعد از تزریق دارو و یا عصاره انجام شد. حیواناتی که حداقل در دو آزمون از سه مورد فوق زمان تأخیر بیش از ۶ ثانیه داشتند از جریان آزمون حذف شدند. انجام آزمون پس از تزریق دارو و یا عصاره پس از گذشت ۲۰ دقیقه بعد از تزریق صورت گرفت.

برای ارزیابی درد در تست رایتینگ از تزریق درون صفاقی اسید استیک ۰/۶ درصد انجام گرفت که می‌تواند سبب ایجاد التهاب حاد صفاق که باعث پاسخی همراه با انقباض ماهیچه شکمی‌به همراه

کشیدگی بدن می‌گردد، شود(۱۲) بر طبق رفرانس در این تست از سایر داروهای ضد درد استفاده نشد. 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. پس از گذشت ۱۵ دقیقه اسید استیک ۰/۶ درصد و با حجم ۰/۱ میلی‌لیتر تزریق شد و ۵ دقیقه پس از تزریق، تعداد انقباضات شکمی‌در مدت زمان ۳۰ دقیقه شمارش گردید. هر حیوان فقط یک‌بار مورد استفاده قرار گرفت. در گروه‌های بعد، عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شمعدانی عطری با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، به صورت درون صفاقی تزریق شد و تست رایتینگ انجام گرفت. سپس تست گروه‌های نالوکسان و عصاره ۲۰۰ میلی‌گرم و مورفین نیز انجام شد.

داروهای مورد استفاده در این آزمایش سولفات مورفین ۱۰ میلی گرم بر میلی‌لیتر از داروپخش (ایران)، نالوکسان هیدروکلراید ۰/۴ میلی‌گرم بر میلی لیتر تولید دارو(ایران) تهیه شد.

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

یافته‌ها

بر اساس نمودار ۱ مقایسه میانگین زمان در گروه‌های مورد بررسی به منظور بررسی تأثیر عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شمعدانی عطری در تست تیل فلیک در قبل و بعد از انجام آزمایش نشان داد که در گروه دریافت کننده مورفین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و گروه‌های دریافت کننده عصاره برگ شمعدانی در سه دوز ۱۰۰،۲۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن زمان تأخیر در پس کشیدن دم پس از آزمایش نسبت به قبل از انجام آزمایش افزایش معنی‌دار نشان داد($P<۰/۰۰۱$). در گروه دریافت کننده نالوکسان ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن +عصاره برگ شمعدانی با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن مانند گروه‌های فوق در مقایسه زمان تأخیر قبل و پس از انجام آزمایش افزایش معنی‌دار مشاهده شد($P<۰/۰۱$) و این در حالی است که مقایسه زمان تأخیر در قبل و پس از انجام آزمایش در گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان نداد ($P>۰/۰۵$)(نمودار ۱).

برای بررسی درصد احتمالی حداکثر پاسخ به درد(MPE)[1] در گروه‌های مورد بررسی از فرمول زیر استفاده گردید؛

$$\% MPE = \frac{(\text{زمان پاسخ اولیه} - \text{زمان پاسخ بعد از تزریق})}{(\text{Cut off time} - \text{زمان پاسخ اولیه})} \times 100$$

میانگین احتمال حداکثری پاسخ به درد در هر گروه نشان داد که در گروه‌های دریافت کننده عصاره برگ شمعدانی در سه دوز ۱۰۰،۲۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار را نشان می‌دهد($P<۰/۰۰۱$). که اثر وابسته به دوز کاملاً مشهود است. در گروه دریافت کننده

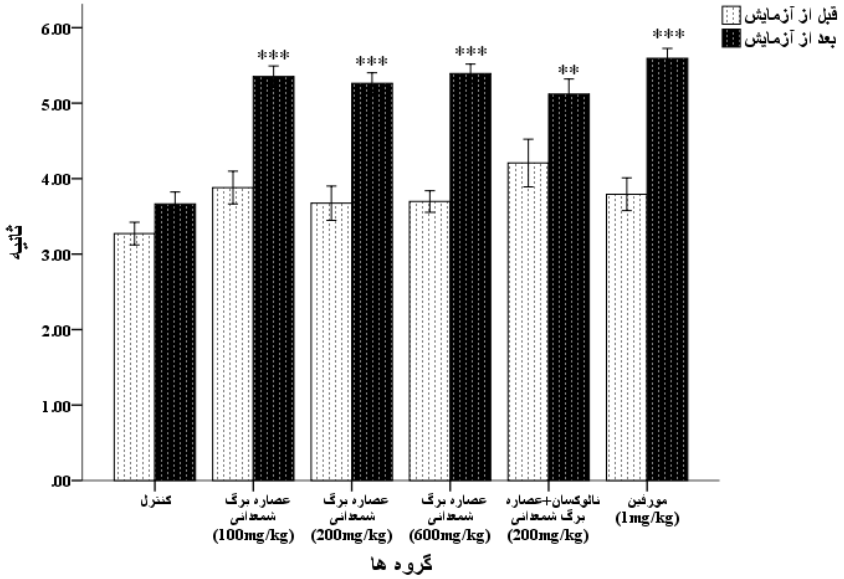
[1] -Maximal Possible Effect (MPE)

نالوکسان ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن + عصاره برگ شمعدانی عطری ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن افزایش نسبت به گروه کنترل (P<۰/۰۱) و کاهش نسبت به هر سه گروه دریافت کننده عصاره در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (P<۰/۰۱) و کاهش بیشتر نسبت به دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن(P<۰/۰۰۱) مشاهده شد. مقایسه گروه دریافت کننده مورفین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن با سایر گروه‌های مورد بررسی نیز افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و گروه دریافت کننده نالوکسان ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن +عصاره برگ شمعدانی عطری ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نشان داد(P<۰/۰۰۱)(نمودار۲).

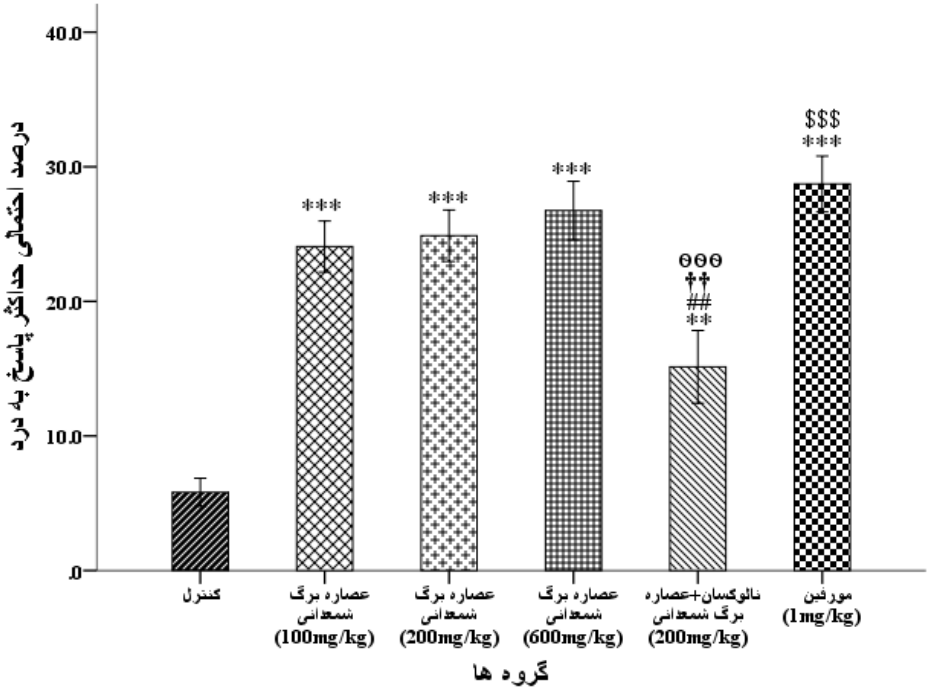
بر اساس نمودار ۳، مقایسه میانگین تعداد رایتینگ در گروه های مورد بررسی نشان داده شد که تمامی‌گروه‌ها نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری وجود دارد. بیشترین کاهش معنی‌دار در گروه‌های دریافت کننده عصاره برگ شمعدانی عطری در دو دوز ۲۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن قابل مشاهده بود(P<۰/۰۰۱). گروه دریافت کننده مورفین ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن(P<۰/۰۰۱)کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل و گروه دریافت کننده عصاره با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن داشت. همچنین گروه دریافت کننده نالوکسان۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن + عصاره برگ شمعدانی عطری ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن(P<۰/۰۰۱) کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل نشان دادند. کاهش تعداد رایتینگ در گروه‌های سه گانه دریافت کننده عصاره وابسته به دوز بود. تعداد رایتینگ در گروه دریافت کننده دوز زیاد عصاره نسبت به گروه دریافت کننده مورفین کاهش معنی داری نشان داد(P<۰/۰۵)(نمودار۳).

بحث

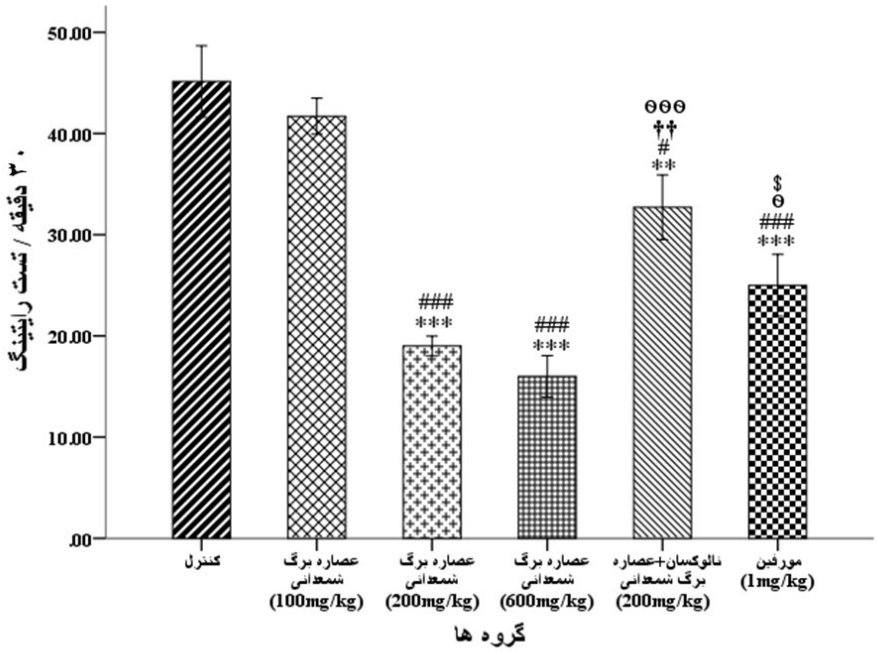
در پژوهش انجام شده توانایی عصاره هیدرواتانولی برگ گیاه شمعدانی عطری در مهار درد مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه حاضر تزریق دوزهای ۲۰۰ و ۶۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی گیاه شمعدانی عطری در تست ریتینگ سبب کاهش معنی‌داری در تعداد ریتینگ (انقباضات شکمی) در مقایسه با گروه کنترل گردید. با توجه به این مسئله می‌توان اثرات ضددردی محیطی را برای عصاره گیاه شمعدانی عطری پیشنهاد کرد.اپیوئیدهای طبیعی نظیر مورفین از مهم‌ترین داروهای ضد درد می‌باشند که از گیاه خشخاش به دست می‌آیند و به عنوان داروهای ضد دردی اوپیوئیدی در نظر گرفته می‌شود. اپیوئیدها به منظور تسکین درد، عموماً با اثر بر سه گیرنده اوپیوئیدی (μ, κ, δ) در سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند(۱۳). چنین داروهایی خصوصاً برای درمان درد مزمن مهم هستند. گرچه مورفین قرن‌ها به عنوان سردسته تسکین دهنده درد معرفی شده است، اما اثر آن کاملاً بی‌خطر نمی‌باشد. خصوصیات اعتیادآور و عوارض جانبی در مورفین وجود دارد. عوارض جانبی شامل مشکلات تنفسی، چرت زدن، کاهش تحرک معده- روده ای، تهوع و تغییرات در سیستم عصبی خودکار و اندوکرین می‌باشند(۱۴).



نمودار ۱: مقایسه تست تیل فلیک در گروه‌های مورد آزمایش قبل و بعد از آزمایش. * بیانگر تفاوت معنی‌دار نسبت به قبل از آزمایش می‌باشد(P<۰/۰۱ ** و P<۰/۰۰۱ *).**



نمودار۲: مقایسه احتمال حداکثری پاسخ به درد در تست تیل فلیک در گروه‌های مورد آزمایش. (P<۰/۰۱ و P<۰/۰۰۱***) و و (P<۰/۰۱ ##) و (P<۰/۰۱ ††) و(P<۰/۰۰۱ Θ) و (P<۰/۰۰۱ $$$)**



نمودار ۳: مقایسه تست رایتینگ در گروه‌های مورد آزمایش.

(P<۰/۰۱** و P<۰/۰۰۱***) و (P<۰/۰۰۱ ### و P<۰/۰۵ #) و (P<۰/۰۱ ††) و(P<۰/۰۵ Θ) و (P<۰/۰۵ $)**

اطلاعات موجود حاکی از آن است که ترکیبات موجود در مکمل‌های غذایی و گیاهان دارویی از جمله فیبرهای غذایی، ویتامین‌ها، فلاوونوییدها، استرول‌ها و دیگر ترکیب‌های آنتی‌اکسیدانی، می‌توانند با تأثیر بر بافت عصبی مرکزی یا محیطی بر بی دردی تأثیرگذار باشند(۱۵). عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شمعدانی عطری غنی از ترکیب‌های فلاونوییدی نظیر؛ کوئرستین، آپی‌ژنین، کاتچین، اسید کافئیک، اسیدهای فنولی، تانن و فیبر و پتاسیم و سزکوئی‌ترپن‌ها می‌باشد. انواع ویتامین‌ها مانند ویتامین‌های A و E و کومارین نیز از ترکیب‌های شاخص در این عصاره می‌باشند. اسانس ژرانیوم موجود در این گیاه از مهمترین مواد شناخته شده در آن می‌باشد که اثرات ضد افسردگی آن به اثبات رسیده است(۱۶). تزریق درون صفاقی اسید استیک می‌تواند سبب ایجاد التهاب حاد صفاق که باعث پاسخی همراه با انقباض ماهیچه شکمی به همراه کشیدگی بدن می‌گردد، شود. این پاسخ به رایتینگ به عنوان یکی از مهم‌ترین مدل‌های درد احشایی التهابی در نظر گرفته می‌شود(۱۷).

با توجه به نتایج حاصل مشخص می‌شود که احتمالا عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شمعدانی عطری حداقل بخشی از اثرات خود را از طریق گیرنده اوپیوئیدی اعمال نموده و بخش دیگری را از طریق سیستم سیکلواکسیژناز اعمال می‌کند. به نظر می‌رسد عصاره این گیاه با تأثیر بر سیستم اعصاب مرکزی و محیطی می‌تواند اثر ضددردی خود را اعمال کند.

در تست تیل فلیک تزریق درون صفاقی نالوکسان با دوز ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تأثیری بر اثر ضددردی عصاره هیدروالکلی گیاه شمعدانی عطری با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نداشت. در حالی که در تست ریتینگ، تزریق نالوکسان توانست اثرضد دردی عصاره را کاهش دهد. نتایج مطالعه کنونی نشان می‌دهد که تزریق دوزهای ۲۰۰ و ۶۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی شمعدانی عطری موجب کاهش درد ناشی از محرک حرارتی درآزمون تیل فلیک می‌گردد. هم‌چنین نتایج ناشی از تزریق عصاره ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره شمعدانی عطری در تست تیل فیلیک اثر معنی‌داری را در کاهش درد ناشی از محرک حرارتی نشان نداد. که این عدم فعالیت در تست تیل فیلیک، خود می‌تواند به علت اثرات همسوی ترکیباتی که با دیگر گیرنده‌ها، نظیر آدرنورسپتورهای α_2 در نخاع واکنش می‌دهند باشد.

در تحلیل نتایج حاضر می‌توان چنین گفت که انقباضات شکمی‌وابسته به حساسیت گیرنده های درد به ترکیباتی از جمله پروستاگلاندین‌ها می‌باشد. آسیب بافتی سبب آزادسازی ترکیب‌هایی مانند پروستاگلاندین‌ها، برادی کینین، سروتونین، ماده p و هیستامین موجب می‌گردد(۱۸). این میانجی‌گرها از نواحی آسیب دیده آزاد شده و گیرنده‌های درد را تحریک می‌نمایند. بنابر این احتمالاً گیاه شمعدانی عطری اثرات ضددردی خود را از طریق سنتز مهار کنندگان 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. این روش به طور طبیعی برای مطالعه فعالیت ضددردی محیطی داروها کاربرد دارد (۱۹).

نالوکسان یکی از داروهای آنتاگونیست سیستم اوپیوئیدی می‌باشد که از فعال شدن رسپتورهای اوپیوئیدی جلوگیری می‌کند. نالوکسان از اثر داروهای ضددردی مانند مورفین جلوگیری کرده و حتی از القای بی دردی پیشگیری می‌نماید. نالوکسان تمایل وافری به گیرنده‌های μ اوپیوئیدی در دستگاه عصبی مرکزی دارد. هم‌چنین یک آنتاگونیست رقابتی برای گیرنده‌های μ می‌باشد. هم‌چنین یک آنتاگونیست رقابتی با تمایل کمتر نیز برای گیرنده-های κ و δ است(۲۰).

آپیژنین پاسخ‌های ناشی از تحریک گیرنده‌های NMDA را در نورون‌های قشری در محیط کشت کاهش می‌دهد. آپی ژنین یک عامل حفاظتی در مقابل سمیت القا شده به وسیله گلوتامات در نورون‌های قشری است. بنابراین آپی ژنین اثر آنتاگونیستی بر کانال‌های NMDA را دارد . با توجه به اثرات اپی ژنین بر شبکه نورونی می‌توان اثرات ضددردی آن را توضیح داد. مطالعه‌های بیشتر نشان می‌دهد که آپی‌ژنین می‌تواند به طور مستقیم فاکتور هسته‌ای کاپا (NF-KB) را مورد هدف قرار دهد و از باند شدن آن با

DNA جلوگیری کند که این عمل بیان ژن iNOS را تنظیم می‌کند(۲۱). اثرات مهاری فلاونوئیدها بر التهاب حاد و مزمن به دلیل اثر بر مسیرهای سیگنال کننده شامل فعالیت فاکتور هسته‌ای(kappa NF B) و فسفوریلاسیون MAP کیناز است. به علاوه آپی‌ژنین تجمع لیپیدهای شناور را که برای سیگنال کردن پدیدهٔ درد ضروری هستند، کم می‌کند. بنابراین فلاونوئیدها با مهار تجمع گیرنده‌ها و آبشار سیگنالی، التهاب حاد و مزمن را کم می‌کنند(۲۲). نتایج این پژوهش نیز نشان می‌دهد که حداقل بخشی از خواص ضددردی عصاره در فاز حاد از طریق مسیرهای گلوتامانرژیک می‌باشد.

نقش نیتریک اکسید به عنوان عاملی که قابلیت برانگیختن پاسخ‌های بیولوژیک متنوعی را دارد، شناخته شده است. این مولکول در نورون‌های نخاعی نیز تولید شده و نقش مهمی را در پردازش پیام‌های درد ایفا می‌کند. سایر مطالعات نشان می‌دهند فلاونوئیدها با مهار فعالیت گیرنده‌های NMDA سبب کاهش فعالیت کلسیم داخل سلولی می‌شوند و به دنبال آن فعالیت آنزیم سنتزکننده نیتریک اکسید و فسفولیپاز A۲ وابسته به کلسیم کاهش می‌یابد، در نتیجه با کاهش NO و پروستاگلاندین‌ها اثرات ضد دردی خود را نشان می‌دهند(۲۳). فلاونویید کوئرستین از بیان iNOS و تولید نیتریک اکسید جلوگیری می‌کند، که این عمل را از طریق سرکوب فعالیت NF-KB و جلوگیری از فسفوریلاسیون و جابه‌جایی هسته‌ای در ماکروفاژها انجام می‌دهد(۲۴). عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شمعدانی عطری با دارا بودن فلاونوییدهایی هم‌چون کوئرستین و ویتامین A و E قادر است تولید نیتریک اکسید را مهار کند. لذا بخشی از اثرات ضد دردی عصاره برگ گیاه شمعدانی عطری را می‌توان به وجود این مواد در عصاره نسبت داد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه مشخص شد که اثر ضد دردی مصرف عصاره برگ گیاه شمعدانی عطری حداقل در محدوده دوزهای مورد استفاده وابسته به دوز بوده و با افزایش دوز اثر ضد درد نیز افزایش می‌یابد. کاهش دلپیچه و افزایش زمان کشیده شدن دم اثرات ضد دردی این گیاه را تأیید می‌نماید. به نظر می‌رسد که اثر ضد دردی این گیاه به دلیل وجود ترکیب‌های فلاونوئیدی و آپی‌ژنین در آن باشد. به علاوه، احتمالاً مسیرهای اپیوئیدی یکی از مسیرهایی است که عصاره از طریق آن اثرات ضددردی خود را اعمال می نماید. جهت بررسی بیشتر مکانیسم های درگیر در این تحقیق نیاز به پژوهش‌های بیشتری می باشد.

تقدیر و تشکر

این پژوهش حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی گرایش فیزیولوژی جانوری آزاد اسلامی‌واحد همدان می‌باشد که با حمایت مالی دانشکده علوم پایه آن دانشگاه انجام شد. لازم است بدینوسیله از مسئولین محترم آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری گروه زیست شناسی تقدیر و تشکر گردد.

REFERENCES:

1.Ganong W. Review of medical Physiology:Kim E. Barret, Susan M. Barrman, Scott Boitano, Heddwen L. Brook. Mc Grow Hill (LANGE).USA. 24th Edition; 2012; 157-175

2.Bourne N. Managing acute pain in opioid tolerant patients. J Perioper Pract 2009; 18: 498-503.

3.Marchand S. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. Rheum Dis Clin North Am 2008; 34(2): 285-309.

4.Way WL, Field HL, Schumacher MA. Opioid analgesics and antagonists. In: Katzung BG(editor). Basic and clinical phamrmacology. USA: Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies; 2001; 512-32.

5.Niraldo P, Amarilis Scremin P, Priscila V, Laura P, Carolina P, Freitas Costa JMD. Evaluation of antinociceptive and anti-inflammatory effects of synthetic o-prenylated phenolic derivatives. Pharmacology and Pharmacy 2012; 3(3): 348-57.

6.Pourmotabbed A, Rostamian B, Manouchehri G, Pirzadeh-Jahromi G. Effects of Papaver rhoeas extract on the expression and development of morphine dependence in mice. Journal of Ethnopharmacology 2004; 95: 431-5.

7.Cavar S, Maksimović M. Antioxidant activity of essential oil and aqueous extract of Pelargonium graveolens L'Her. Food Control 2012; 23: 263-7.

8.Ananthan R, Latha M, Ramkumar KM, Pari L, Baskar C, Narmatha BMV. Modulatory effects of Gymnema montanum leaf extract on alloxan-induced oxidative stress in Wistar rats. Nutr 2004; 20: 280–5.

9.Lalli JY. In vitro pharmacological properties and composition of leaf essential oils and extracts of selected indigenous (Pelargonium Geraniaceae) species. PhD Thesis, Faculty of ealth Sciences. University of the Witwatersrand 2009,pp:39-76.

10.Abdollahi M , Karimpour H, Monsef-Esfehani HR. Antinociceptive effects of Teucrium polium L total extract and essential oil in mouse writhing test. Journal of Pharmacological Research 2003; 48(1): 31-5.

11.Hejazian SH, Mosaddegh MH, Dashti Rahmatabadi MH. Antinociceptive effects of carum copticum extract in mice using formalin test. World Applied Science Journal 2008; 3(2): 215-9.

12.Dashti MH, Hejazian SH, Morshedi, A, Rafati, A. The analgesic effect of Carum copticum extract and morphine on phasic pain in mice. Journal of Ethno Pharmacology 2007; 109: 226-8.

13.Momin R, Nair M. Antioxidant, cyclooxygenase and topoisomerase inhibitory compounds from Apium graveolens Linn Seeds. Phytomedicine 2002; 9(4): 312-8.

14.Zagon IS, Mclaughlin PJ. Morphine and brain growth retardation in the rat. Pharmacol 2010; 15(3): 276- 82.

15.Mohsen K, Zahra K, Ehsan F, Mahshid A. Effects of alcoholic extract of Zingiber officinalisrhizome on acute and chronic inflammation and pain in rats. Koomesh 2011; 12: 159-66.

16.Lis-Balchin M, Steyrl H, Krenn E. The comparative effect of novel Pelagonium essential oils and their corresponding hydrosols as antimicrobial agents in a model food system. Phytotherapy Research 2013; 17: 60-5.

17.Chen HS, He X, Wang Y, Wen WW. Roles of zapsaicinsensitive primary afferents in differential rat models of inflammatory pain: a systematic comparative study in conscious rats. Experimental Neurology 2007; 204(1): 244-51.

18.Pinardi G, Sierralta F, Miranda HF. Atropine reverses the antinociception of non steroidal anti-inflammatory drugs in the tail-flick test of mice. Journal of Pharmacology Biochemistry Behavior 2003; 74(3): 603-8.

19.Payan D, Katzung B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; nonopioid analgesics; drugs used in gout. Basic and Clinical Pharmacology1995; 21(3): 536-59.

20.Hosseinzadeh H, Ramezani M, Salmani G. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of Zataria multiflora Boiss extracts in mice and rats. Journal of Ethnopharmacology 2000; 73(3): 379-85.
21.Losi G, Puia G, Garzon G, de Vuono MC, Baraldi M. Apigenin modulates GABAergic and glutamatergic transmission in cultured cortical neurons. European Journal of Pharmacology 2004; 502(1): 41-6.
22.Roghani M, Mahdavi Mr, Khalili M, Ansari F, Yadgari S. Evaluation analgesic hydroalcoholic extract of fenugreek in male diabetic rats. Medicinal Plant 2000; 32: 8-12.
23.Neveen H, Abou El, Khalil M, Hussein J, Oraby F , Farrag A. Antidiabetic effects of fenugreek alkaliod extract in streptozotocin induced hyperglycemic rats. J Applied Sciences Research 2007; 3(10): 1073-83.
24.Kiasalari Z, Khalili M, Khoshnevisan F. Evaluation of the effect of hydro-alcoholic extract of henbane seed on acute and chronic pain in male rats. Koomesh, Journal of Semnan University of Medical Sciences 2007; 4(8): 239-45.

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

The Antinociceptive effects of Methanol Hydroethanolic of *Pelargonium Geraveolens* leave in Male Mice

Heydari N [1], Mirazi N[2*]

[1]Department of Biology, Hamedan Branch Islamic Azad University, Hamedan, Iran, [2]Department of Biology, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran

Received: 12 Aug 2015 Accepted: 17 Dec 2015

Abstract:

Introduction: pain is the somatic sensory that in most cases is the signs for the diagnosis of diseases. *Pelargonium graveolens* is is considered one of the herbs that are used in traditional medicine. The aim of this study was to evaluate the analgesic effect of hydro-alcoholic extract of geranium leaves in male mice.

Material and Methods: In this experimental study, 42 male mice were divided in 6 groups (n=7). The control group (taking normal saline,0.25 ml, I.P), morphine group (1mg/kg, I.P), treated groups with PGE at doses of 100, 200 and 600mg/kg and group induced with naloxone (0.1mg/kg, I.P) + 200mg/kg of PGE. In order to evaluate the analgesic effects of PGE the tail flick and writhing tests were used. Collected data were analyzed using statistical methods ANOVA and Tukey post hoc test.

Results: No significant effect was observed on pain reduction at the dose of 100mg/kg body weight but significant decrease was seen at doses of 200 and 600 mg/kg of body weight in pain compared to the control group respectively. At dose of 600 mg/kg of body weight *Pelargonium geraveolens* effect compared to morphine analgesia ($p < 0.001$). The use of naloxone, with extract at dose of 200 mg/kg of body weight, showed that a marked decrease in the group receiving morphine for pain relief was significantly higher than the control group ($p < 0.01$).

Conclusion: The PGE has anitinociceptive effects in male mice. This analgesic effect of Pelargonium graveolens extract probably related to its flavonoids composition which has effect on opioid system.

Keywords: Tail flick, Writhing, Pain, Pelargonium graveolens, Mice

***Corresponding Author: Mirazi N,** Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran
Email: mirazi205@ gmail.com

Please cite this article as follows:
Heydari N, Mirazi N. The Antinociceptive effects of Methanol Hydroethanolic of Pelargonium Geraveolens leaves in Male Mice. Armaghane-danesh 2016; 20 (11): 972-984.