مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره سیزدهم/ زمستان ۸۷/ ۳۶-۳۰

بررسی اثر ضد دردی عصاره هیدرو الکلی درمنه در موش صحرایی نر در دو مدل درد حاد و مزمن

حسین صادقی فرد[۱]، دکتر پروین زارعیان[۲]

۱- دانشجوی کارشناسی، دانشگاه پیام نور جهرم، دانشکده مهندسی، گروه کامپیوتر، جهرم، ایران

۲- Ph.D فیزیولوژی، استادیار فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی جهرم، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی، جهرم، ایران تلفن محل کار : ٤-۳۳۳۱۵۲۲ -۰۷۹۱

Zareian2008@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: در حال حاضر با وجود اینکه از داروهای اوپیوئیدی و ضد التهابی غیراستروئیدی به منظور تسکین درد استفاده می‌شود، ولی بعلت عوارض جانبی این داروهای سنتتیک از یک سو و مسائل اقتصادی از سوی دیگر لزوم و اهمیت تحقیقات در زمینه یافتن داروهای ضد درد با عوارض جانبی کمتر و قابلیت جانشینی این داروهای صناعی مطرح می‌باشد. یکی از گیاهانی که اثرات ضد دردی و ضد التهابی آن مورد توجه قرار گرفته است گیاه درمنه است. با توجه به اینکه در خصوص اثرات فیزیولوژیک گونه‌ای از این گیاه بنام Artemisia herba albaَ اطلاعات اندک می‌باشد، به همین دلیل در این مطالعه سعی شد که یکی از اثرات فیزیولوژیک این گیاه یعنی اثر ضد دردی عصاره هیدرو الکلی آن در دو مدل درد حرارتی و شیمیایی بررسی شود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، عصاره درمنه با استفاده از روش پرکوله تهیه گردید و برای تهیه دوزهای مختلف، مقادیر مشخصی عصاره خشک در توین حل گردید و به صورت خوراکی و داخل صفاقی به موشهای تحت آزمایش خورانده یا تزریق شد و اثر ضد دردی، با دو روش فرمالین و tail flick مورد ارزیابی قرار گرفت. علاوه براین اثر ضد دردی این عصاره با اثر ضد دردی سالیسیلات سدیم بعنوان داروی ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) مقایسه گردید.

یافته‌ها: دوزهای مختلف عصاره درمنه در مرحله اول و دوم تست فرمالین و تست tail flick اثر ضد دردی معنی‌داری نسبت به گروه کنترل ایجاد کرد. اثر ضد دردی عصاره وابسته به دوز بود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که این گیاه بصورت مرکزی و محیطی اثر ضد دردی خود را اعمال می‌کند.

کلید واژه‌ها: درد حاد، درد مزمن، درمنه، تست فرمالین، تست tail flick

وصول مقاله: ۸۷/۵/۱٤ اصلاح نهایی: ۸۷/۱۰/٤ پذیرش مقاله: ۸۷/۱۰/۵

مقدمه

درد از علائم شایع اغلب بیماریها به شمار می‌رود که باعث آزار بیمار می‌گردد. از آنجا که درد قبل از هر علامتی باعث رجوع بیمار به پزشک می‌شود بدین جهت بهبود آن از اهمیت به سزایی برخوردار است. امروزه داروهایی که برای تسکین درد و کاهش التهاب استفاده می‌شوند یا نارکوتیک هستند مانند اوپیوئیدها و یا غیر نارکوتیک هستند مانند سالیسیلات‌ها و کورتیکواستروئیدهایی مانند هیدرو کورتیزون.

همه این داروها دارای اثرات سمی و جانبی بخوبی شناخته شده هستند (۳-۱). علاوه براین تولید این داروهای سنتتیک بسیار هزینه‌بردار است. در مقابل مدتهاست از داروهایی که منشأ گیاهی دارند استفاده می‌شود بدون اینکه آنها اثرات جانبی قابل توجهی داشته

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

باشند. بنابراین به نظر می‌رسد باید در جهت معرفی داروهایی که منشأ گیاهی داشته و تولید آنها ارزانتر نیز باشد بیشتر مطالعه شود. از آنجا که ایران یکی از کشورهایی است که دارای منابع غنی از گیاهان دارویی است لزوم تحقیق بر روی این گیاهان و تعیین اثرات بیولوژیک و فیزیولوژیک آنها احساس می‌شود.

یکی از این گیاهان که اثرات فیزیولوژیک آن مورد توجه قرار گرفته گیاه درمنه (Artemisia) است. این گیاه از جمله گیاهان دارویی از دسته مواد تلخ معطر (Amara Aromatica) می‌باشد. مواد تلخ به طور قابل ملاحظه‌ای قابلیت تحریک غدد گوارشی و ترشح شیره‌های گوارشی را دارند. به ویژه سبب ترشح شیره‌های گوارشی موجود در معده می‌گردند. مواد تلخ حرکات کیسه صفرا و حرکات دودی دستگاه گوارشی را نیز تشدید می‌کنند. همچنین سبب تسریع در هضم غذا و تسریع در فعالیتهای متابولیکی می‌گردند (۴). این گیاه داروئی، دارای ماده مؤثری بنام سانتونین (Santonine) به فرمول $C_{15}H_{18}O_3$، اسانس، اسیدهای چرب فرار، آرته میزین (Artemisine) و یک ماده رزینی می‌باشد. سانتونین تا مدتها معروفترین داروی ضد کرم دستگاه گوارش محسوب می‌شده است (۵).

در طب سنتی ایران و بخصوص استان فارس از گیاه درمنه به عنوان دارویی که می‌تواند موجب کاهش درد شود استفاده می‌گردد. اثر ضد دردی (analgesic) و ضد التهابی (anti-inflammatory) یک گونه آن به نام Artemisia Absinthium شناخته شده است (۶) ولی در رابطه با اثرات فارماکولوژیک و فیزیولوژیک یکی از گونه‌های آن بنام Artemisia Herba-Alba که بومی فلات ایران می‌باشد، مطالعات انجام شده بسیار اندک می‌باشد. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که این گیاه موجب کاهش قند خون و افزایش ترشح اسید معده می‌شود (۷،۸). همچنین از آن برای درمان عفونتهای مایکو پلاسما استفاده می‌گردد (۹).

هدف مطالعه کنونی، بررسی یکی از اثرات فیزیولوژیک این گیاه، یعنی اثرات تسکین دهندگی آن، در دو مدل درد حاد و مزمن در rat می‌باشد.

روش بررسی

حیوانات و شرایط آزمایش:

این تحقیق بر روی ۱۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد Sprague Dawely به وزن ۲۵۰-۲۰۰گرم انجام شد که از خانه حیوانات دانشکده پزشکی شیراز تهیه شده بودند و در حیوانخانه دانشکده پزشکی جهرم در قفس‌های ٤ تایی و در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دمای ۲۲-۱۹ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. آب و غذا آزادانه در اختیار آنها بود. حداقل تعداد موش‌ها در هر گروه ۷ سر بود.

داروها:

سالیسیلات سدیم (سیگما) با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی، عصاره هیدرو الکلی گیاه با دوزهای ۳۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل صفاقی و همینطور دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بصورت خوراکی، استفاده شد. از فرمالین ۲/۵ در صد و حجم ۵۰ میکرولیتر به عنوان ماده دردزا و بصورت زیر جلدی استفاده گردید. عصاره گیاه درمنه در توین Polyoxyethylene sorbitan monooleate(TW 80) حل شد. در هر آزمایش به گروه کنترل حجم مشابهی از این حلال به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

روش تهیه عصاره:

گیاه درمنه با نام علمی Artemisia herba alba روئیده شده در منطقه جهرم توسط گیاه‌شناس بخش زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه شیراز شناسایی و مورد تائید قرار گرفت. ساقه و برگ‌های این گیاه به آزمایشگاه منتقل و پس از تمیز و خشک کردن، آسیاب شده و پودر آن از الک ٤٠ و ٨٠ رد شد. مقدار ١٠٠ گرم از پودر آماده شده با ٢٠٠ میلی‌لیتر متانول ٨٠ در صد با روش پرکولاسیون به مدت ٧٢ ساعت عصاره‌گیری شد و در مرحله بعد به کمک دستگاه تقطیر در خلاء و در درجه حرارت ٤٠-٣٥ درجه سانتی‌گراد تا حد خشک شدن تغلیظ گردید.

آزمونهای درد

آزمون فرمالین:

برای این آزمون از روش Dubuisson and Dennis(١٩٧٧) استفاده گردید (١٠). حیوان در یک محفظه از جنس پلکسی گلاس (٣٠cm × ٢٥) قرار گرفت که در قسمت زیر این محفظه آینه‌ای با زاویه ٤٥ درجه قرار داشت تا وضعیت کف پای حیوان کاملاً مشخص باشد. حیوان ٣٠ دقیقه در این شرایط نگهداری می‌شد تا به شرایط آزمایش عادت کند. داروهای مورد آزمایش ٢٠ دقیقه قبل از تزریق فرمالین به صورت داخل صفاقی تزریق می‌شدند. سپس ٥٠ میکرولیتر فرمالین ٢/٥ در صد بصورت زیر جلدی به کف پای راست حیوان تزریق می‌شد. پس از تزریق فرمالین حیوان بلافاصله به ظرف مشاهده برگردانده می‌شد و به مدت ٦٠ دقیقه رفتار درد حیوان مشاهده و ثبت می‌شد. شدت درد بر اساس تقسیم‌بندی زیر به ٤ درجه تفکیک گردید:

صفر) حیوان بدون توجه به پای تزریق شده می‌نشیند یا راه می‌رود.

١) پای حیوان با محفظه تماس داشته ولی حیوان وزن بدن خود را بیشتر روی پای سالم خود می‌اندازد.

٢) حیوان پنجه دردناک را کاملاً از سطح محفظه بر می‌دارد.

٣) حیوان پنجه تزریق شده را از شدت درد می‌لیسد، گاز می‌گیرد یا بشدت تکان می‌دهد.

ثبت پاسخهای رفتاری بلافاصله پس از تزریق فرمالین آغاز و در هر ١٥ ثانیه تا یک ساعت ادامه یافت و به عنوان شاخصی از میزان درد در آزمون فرمالین در نظر گرفته می‌شد. با استفاده از این روش اعداد صفر تا ٣ برای امتیاز درد در زمانهای مختلف بدست می‌آمد. میانگین درد در ٥ دقیقه اول بعد از تزریق فرمالین بعنوان مرحله ابتدایی (First phase) یا درد حاد و در دقایق ٦٠-٢٠ پس از تزریق فرمالین بعنوان مرحله تأخیری (late phase) یا درد مزمن در نظر گرفته شد (١٠).

در این آزمون ٧ گروه موش صحرایی نر با وزن ٢٥٠-٢٠٠ گرم مورد استفاده قرار گرفت. گروه کنترل (n=١٠)، در این گروه ماده‌ای تزریق نگردید، گروه TW80 (n=١٠) توین با غلظت ٢٥ در صد و حجم ٢ میلی‌لیتر/کیلوگرم، گروه سالیسیلات سدیم با غلظت ٣٠٠ mg/Kg وزن بدن (٨ =n)، گروههای آزمایشی، عصاره با غلظت ٣٠٠mg/Kg وزن بدن (n=١٠)، عصاره با غلظت ٥٠٠ mg/Kg وزن بدن (n=٧)، عصاره با غلظت ١٠٠٠ mg/Kg وزن بدن (n=١٠) بصورت داخل صفاقی و عصاره با غلظت 1000mg /Kg بصورت خوراکی دریافت می‌کردند (n=١٠).

آزمون Tail flick:

درد حاد با استفاده از دستگاه tail flick (ساخت شرکت بهبود پرداز- ایران) و بر اساس روش D-Amour and Smith (١١) مطالعه شد. از نور با شدت ٦/٧ آمپر

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

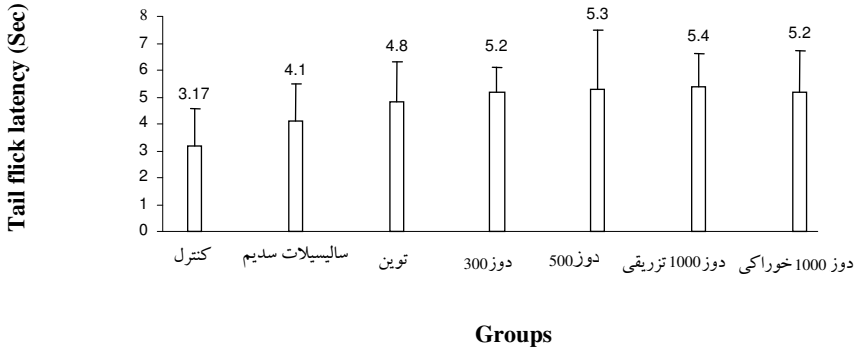
که به ۱/۳ میانی دم حیوان تابانده می‌شد بعنوان محرک دردزا استفاده شد. فاصله زمانی از شروع تابش نور تا لحظه منحرف شدن دم موش از مسیر تابش، بر حسب ثانیه به عنوان زمان تأخیر (latency) توسط دستگاه ثبت گردید و اثر ضد دردی ۳۰ دقیقه پس از تزریق ثبت شد.

برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از برنامه نرم افزاری SPSS و آزمونهای آماری nonparametric استفاده شد. برای تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروههای دو تایی از تست Mann -Whitney استفاده گردید. $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. نتایج بصورت Mean ± SD نشان داده شده است.

یافته‌ها

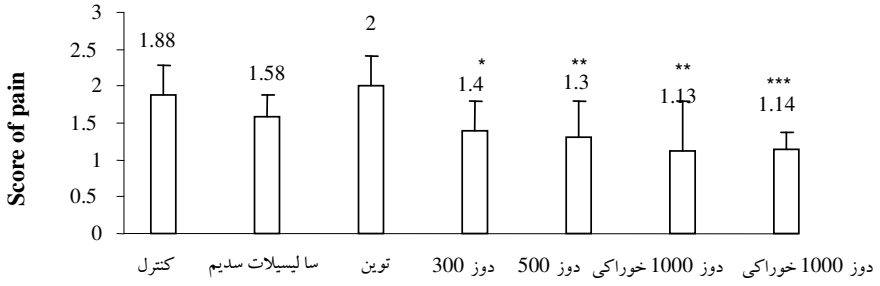
نتایج این تحقیق نشان داد که تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف عصاره درمنه (۳۰۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و مصرف خوراکی آن با غلظت 1000 mg/Kg موجب افزایش معنی‌دار زمان تأخیر در آزمون Tail flick می‌گردد (شکل ۱). تزریق داخل صفاقی عصاره درمنه با دوزهای مختلف (۳۰۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و مصرف خوراکی آن نیز موجب کاهش معنی‌دار درد در فاز اول (شکل ۲) و فاز دوم تست فرمالین گردید (شکل ۳).

در هر دو آزمایش از سالیسیلات سدیم با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بعنوان کنترل مثبت استفاده شد. سالیسیلات سدیم بعنوان یک ماده ضد التهاب غیراستروئیدی فقط در فاز دوم آزمون فرمالین موجب کاهش معنی‌دار درد گردید (شکل ۳).

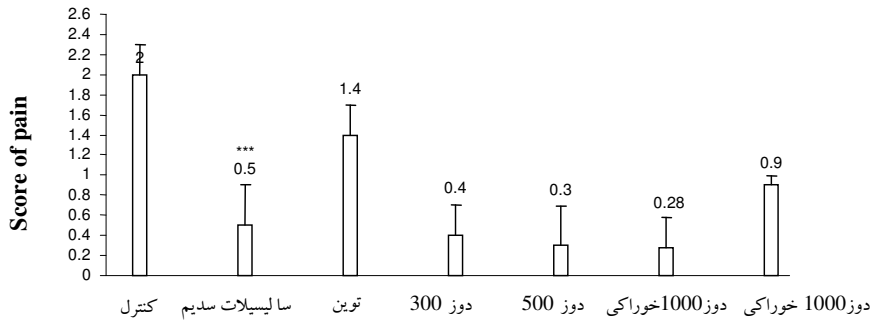


شکل ۱: اثرات تجویز داخل صفاقی و خوراکی عصاره درمنه و سالیسیلات سدیم بر زمان تأخیر در آزمون Tail flick در موش سفید صحرایی
p< 0/01, *p<0/05 **

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]



شکل ۲: اثرات تجویز داخل صفاقی و خوراکی عصاره درمنه و سالیسیلات سدیم در مرحله اول آزمون فرمالین در مقایسه با گروه کنترل در موش سفید صحرایی ۰/۰۱>p ** و ۰/۰۰۱>p * و ***۰/۰۵> کل



۳: اثرات تجویز داخل صفاقی و خوراکی عصاره درمنه و سالیسیلات سدیم در مرحله دوم آزمون فرمالین در مقایسه با گروه کنترل در موش سفید صحرایی ***P<0/001,p<0/01**

بحث

در این تحقیق کنونی از دو تست برای بررسی اثر ضد دردی عصاره درمنه استفاده گردید. تست شیمیایی فرمالین و تست حرارتی Tail flick. تست فرمالین یکی از بهترین مدل‌ها برای بررسی درد و مکانیسم‌های ضد درد می‌باشد. در این تست تزریق زیر پوستی فرمالین موجب جواب دو فازی در پریمات‌ها و حیواناتی چون رات می‌شود. مرحله اول (Early phase) فوراً بعد از تزریق فرمالین شروع می‌شود و ۵-۳ دقیقه ادامه می‌یابد. مرحله دوم یا مرحله تأخیری (Late phase)، تقریباً ۲۰-۱۵ دقیقه بعد از تزریق فرمالین شروع می‌شود و تا یک ساعت ادامه می‌یابد. مرحله اول بخاطر تحریک مستقیم فیبرهای حسی نوع C است (۱۰). در حالیکه مرحله دوم در واقع یک جواب التهابی است. داروهای

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

ضد التهابی غیر استروئیدی (آسپرین، اندومتاسین) و استروئیدی (هیدروکورتیزون، هگزامتازون) موجب تسکین درد در مرحله دوم تست فرمالین می‌شوند ولی بر مرحله اول یا اثری ندارند یا اثر کمی دارند (۱۲). بنابر این بنظر می‌رسد فرآیندهای التهابی و موادی چون هیستامین، سروتونین، پروستاگلندین‌ها و برادی کنین در مرحله تأخیری نقش داشته باشند (۱۳). علاوه بر این بنظر می‌رسد که مرحله تأخیری ناشی از تغییراتی در سیستم عصبی مرکزی (شاخ خلفی نخاع) است که این نیز تحت تأثیر فعالیت عصبی تولید شده در ضمن مرحله اول این تست می‌باشد (۱۴).

تست Tail flick برای بررسی اثرات ضد درد مرکزی داروها و ترکیبات شیمیایی استفاده می‌شود. در واقع این تست به داروهایی حساس است که روی سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند (۱۵).

نتایج مطالعه کنونی نشان می‌دهد که عصاره هیدروالکلی گیاه درمنه بصورت وابسته به دوز موجب کاهش درد ناشی از محرک حرارتی و شیمیایی می‌شود. چنین اثری بر روی این دو نوع محرک ویژگی ضد دردهای مرکزی مانند مرفین است که هم درد ناشی از روندهای التهابی و هم درد ناشی از روندهای غیر التهابی را مهار می‌کنند (به نقل از رفرنس ۱۶). بنابر این عصاره این گیاه اثرات شبه مرفینی هم دارد که بیانگر اثر ضد درد مرکزی آن است.

یکی از ترکیبات Artemisia Herba Alba فلوونوئیدها (Flavonoids) می‌باشد. دو نوع از آنها به نام‌های Hispidulin و Cirsilined تمایل برای چسبیدن به گیرنده‌های گابا A دارند (۱۷). تحقیقات Knabl و همکاران در رابطه با پاتولوژی درد مزمن، نشان داده است که آنالژزیا قابل توجهی با تحریک گیرنده‌های گابا A بوجود می‌آید (۱۸). بنابراین ممکن است فلونوئیدهای موجود در عصاره این گیاه با تحریک گیرنده‌های گابا A موجب تسکین درد شده باشند.

یکی از ترکیبات موجود در اکثر گیاهان این خانواده سانتونین می‌باشد که ماده‌ای سمی است با توجه به اینکه اینگونه از گیاه درمنه این ماده را ندارد (۵) بنابراین می‌توان از عصاره این گیاه بعنوان یک ماده تسکین دهنده درد مناسب استفاده کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به اثر کاهش دهندگی درد این گیاه در هر دو تست درد و در هر دو مرحله تست فرمالین، می‌توان این نتیجه را گرفت که این گیاه هم موجب کاهش درد حاد و هم درد مزمن می‌شود و این گیاه اثر خود را بر تسکین درد هم بصورت محیطی و هم بصورت مرکزی اعمال می‌کند. علاوه براین، اثر تسکین دهندگی درد مزمن این گیاه مشابه اثر تسکین دهندگی درد سالیسیلات سدیم می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق بعد از تائید بوسیله کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جهرم با استفاده از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه در قالب طرح تحقیقاتی (شماره ثبت۲۷۹۴ – ۴۳ / ۹//پ) انجام گردیده است که بدین وسیله نویسندگان مقاله، مراتب تقدیر و تشکر خود را از معاونت محترم پژوهشی آن دانشگاه ابراز می‌دارند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

References

1. Foss JF. A review of the potential role of methylnaltrexone in opioid bowel dysfunction. Am J Surg 2001; 182: 195-265.
2. Hochain P, Capet C, Colin R. Digestive complications of aspirin. Rev Med Interne. 2000; 21: 50-59.
3. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Paris F, NiroV, Longo MG, D'Ambrosio LP, Andriulli A, Di Mario F. The risk of upper gasterointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: The role of gasteroprotective drugs. Aging Clin Exp Res. 2003; 15: 494-9.
4. Sanei S. Shafa transcription: Plant and flower. Hafez novin publisher. Tehran. 2007; 2: 509.
5. Zargari A. Medicinal plants. 6th ed.Tehran university publisher. Tehran. 1996; 3: 97.
6. Fayyaz A, Rafeeq AKh, Shahid R. Study of analgesic and anti-inflammatory activity from plant extract of Lactuca scariola and Artemisia Absinthium. Journal of Islamic Academy of Sciences; 1992; 5: 111-114.
7. Gharzoulin K, Khennousf S, Amira S, Gharzouli A. Effects of aqueous extracts from Quercus ilex L. root bark, Punica grantum L. fruit and Artemisia herba alba Asso leaves on ethanol-induced gastric damage in rats. Phytother Res. 1999; 3: 42-5.
8. Al-Shamaony L, Al- Khazraji SM, Twaij HA. Hypoglycemic effect of Artemisia herba alba, II. Effect of a valuable extract on some blood parameters in diabetic animals. J Ethnopharmacol 1994; 43: 167-71.
9. Al-Momani W, Abu-Basha E, Janakat S, Nicholas RA, Ayling RD. In vitro antimycoplasma activity of six Jordanian medicinal plants against three Mycoplasma species. Trop Anim Health Prod. 2007; 39: 515-9.
10. Dubuisson D, Dennis SG, The formalin test, A quantitive study of the analgesic effects of morphin, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. Pain. 1977; 4: 161-174.
11. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. J Pharmacol Exp Therp 1941; 72: 74-79.
12. Silvestrini B Piccinelli D. Experimental research on the analgesic activity of Levallorphan. Pharmacol Res Communi. 1969; 1: 100-107.
13. Manabu S, Tsuyako O, Hiroshi T, Reizo I. Modified formalin test: Characteristic biphasic pain response. Pain. 1989; 38: 347-352.
14. Rosland JH, Tjolsen A, Mahle B, Hole K. The formalin test in mice-effect of formalin concentration. Pain. 1990; 42: 235-242.
15. Carlisson KH, Jurna I. Depression by flupirtine; A novel analgesic agent of motor and sensory response of nociceptive system in the rat spinal cord Eur J Pharmacol. 1987; 143: 87-99.
16. Atta AH, Alkofahi A. Anti-nociceptive and anti inflammatory effects of some Jordnian medicinal plant extrats. J Ethnopharmacol 1998; 60: 117-124.
17. Salah SM, jager AK. Two flavonoids from Artemisia Herba Alba Asso with in vitro GABA-A benzodiazepine receptor activity. J Ethnopharmacol 2005; 99: 145-146.
18. Knabl J, Witschi R, Hosl K, Reinold H, Zeilhofer UB, et al. Reversal of pathological pain through specific spinal GABA A receptor subtypes. Nature. 2008; 17: 330-4.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]