

فصلنامه پژوهشی تحقیقات گیاهان دارویی و معطر ایران
جلد ۲۰ شماره ۳، صفحه ۳۰۹-۳۲۲، (۱۳۸۳)

بررسی اثر عصاره الکلی بذر گیاه تاتوره بر درد حاصل از آزمونهای فرمالین و صفحه داغ در موشهای صحرایی نر

محسن خلیلی نجف‌آبادی^۱ و سید مسعود اطیابی^۱

چکیده

گیاه تاتوره در کتابهای پزشکی کهن ایران و در سالهای اخیر توسط محققان امروزی گونه‌های خاصی از این گیاه به عنوان گیاه ضد درد معرفی شده است. مشخص شده است که قسمتهای مختلف این گیاه به‌خصوص بذر آن حاوی آلکالوئیدهای مختلف می‌باشد. با توجه به تداخل سیستم اویپوئیدی با مواد مختلف و از جمله مهم‌ترین آنها آلکالوئیدها یا مواد قلبیایی و نقش واضح سیستم اویپوئیدی در کنترل درد، تحقیق حاضر به مطالعه اثر عصاره الکلی بذر گیاه تاتوره به‌عنوان غنی‌ترین جزء این گیاه در تسکین دردهای حاد و مزمن پرداخته است. برای ایجاد دردهای حاد و مزمن یا التهابی از آزمونهای صفحه داغ و تزریق فرمالین استفاده شد. برای بررسی اثر بذر گیاه، پس از عصاره‌گیری از بذر گیاه، عصاره از طریق داخل صفاقی تزریق و به‌دنبال آن آزمونهای درد صورت می‌گرفت. با اعمال میزانهای متفاوت عصاره در دو نوع آزمون فوق میزانهای مؤثر (ED₅₀) ۵۰ و ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به ترتیب در آزمون فرمالین و صفحه داغ بدست آمد. میزانهای مؤثر این گیاه در دو نوع آزمون در گروه تحت درمان با عصاره حدود ۲۰ دقیقه قبل از آزمون درد تزریق و آزمون درد انجام می‌پذیرفت. میزان درد موشهای عصاره گرفته با میزان درد موشهای کنترل (بدون دریافت عصاره) با کمک آزمون Student *t*-test تحلیل و با $P < 0/05$ معنی‌دار بودن تفاوت درد در دو گروه در نظر گرفته شد. نتیجه آزمون آماری داده‌های مطالعه نشان داد که میزان درد حاد و مزمن حاصل از آزمون فرمالین و همچنین درد مرحله یک حاصل از آزمون صفحه داغ به میزان قابل توجهی توسط عصاره الکلی گیاه تاتوره کاهش می‌یابد. علاوه بر این، با اعمال میزانهای افزایشی تاتوره از ۴۰۰۰-۵۰۰ mg/kg به شکل داخل صفاقی میزان مرگ و میر موشها بررسی شد که نتیجه آن میزان کشنده متوسط (LD₅₀) حدود ۲۵۰۰ mg/kg بدست آمد.

به‌طور کلی نتایج آزمایشهای ما با عصاره الکلی گیاه تاتوره نشان داد که درد حاد و مزمن حاصل از آزمونهای فرمالین و صفحه داغ توسط عصاره الکلی این گیاه به شکل معنی‌داری کاهش پیدا می‌کند. همچنین با توجه به فاصله زیاد بین میزان مؤثر و میزان کشنده، شاید بتوان بذر گیاه تاتوره را به عنوان ماده ضد درد معرفی کرد.

واژه‌های کلیدی: درد، تاتوره، آزمون فرمالین، آزمون صفحه داغ

۱- استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد.

مقدمه

درد به‌عنوان شایعترین شکایت بالینی دارای گستره، تنوع و علل متفاوتی می‌باشد که به‌رغم گستردگی استفاده از مسکن‌ها هنوز در درمان آن دچار مشکل هستیم. از جمله این مشکلات آثار سوء و عوارض نامطلوبی است که داروهای ژنریک بر بدن بیماران می‌گذارند. بنابراین در دهه‌های اخیر استفاده از پزشکی سنتی به‌خصوص گیاه درمانی مد نظر محققان قرار گرفته است (Andrew *et al*, ۱۹۹۶).

گیاه تاتوره در پزشکی قدیم ایران به‌عنوان یکی از گیاهان ضد درد معرفی شده است (عقیلی خراسانی، ۱۳۷۱). در سالهای اخیر در جوامع اروپایی و آمریکایی به‌عنوان ماده مخدر و توهم‌زا مورد استفاده قرار می‌گیرد (Schulman *et al*, ۱۹۹۸). اگرچه مصرف بی‌رویه این گیاه (در انسان به شکل سیگار) موجب بروز عوارضی مانند افزایش فعالیت ترشحی و حرکت دستگاه گوارش، خشکی دهان، بالا رفتن دم و بازدم و مدیریت می‌کند (Hasan *et al*, ۱۹۸۷) اما گزارشی مبنی مرگ و میر ناشی از مصرف بی‌رویه این گیاه ارائه نشده است (Piva *et al*, ۱۹۹۵). بررسیهای انجام گرفته به وسیله محققان نشان داده است که ترکیبهای آلکالوئیدی و قلیایی موجود در این گیاه عامل اصلی بروز چنین علائمی هستند (Schulman *et al*, ۱۹۹۸). تحقیقات نشان داده است که گونه‌های خاصی از گیاه تاتوره مانند *Datura fastuosa* دارای اثرات ضد دردی می‌باشند (Abena *et al*, ۲۰۰۳)، حتی در کشورهایی مانند چین استفاده از این گیاه به‌عنوان بی‌حس‌کننده موضعی جهت آکوپانکچر مرسوم شده است (Young, ۱۹۹۷). با توجه به نوع ترکیبهای آلکالوئیدی گیاه تاتوره که بیشتر اثرات ضد کولینرژیکی از خود نشان می‌دهند، احتمالاً اثر ضد دردی این تیره گیاهان از طریق تداخل با سیستم اوپیوئیدی مسؤل تعدیل درد باشد (Lewis *et al*, ۱۹۸۳). از مطالعه دیگران گزارش شده است که بین سیستم اوپیوئیدی و کولینرژیکی یک تولرانس متقاطع وجود دارد (Pert *et al*, ۱۹۷۵) و مسیرهای اوپیایی درد به‌خصوص در CNS غنی از گیرنده‌های

کولینرژیکی می‌باشند که احتمالاً نقش این سیستم را تعدیل درد نشان می‌دهد (Behbehani *et al*، ۱۹۸۲). به‌علاوه، گزارش‌هایی مبنی بر تقویت اثر ضد دردی مرفین توسط آنتی‌کولینرژیکها (Thor *et al*، ۲۰۰۰)، همه تأکید بر این نکته دارند که گیاه تاتوره به‌عنوان منبعی غنی از ترکیبهای آلکالوئیدی می‌تواند توانایی ایجاد اثرات ضد دردی را داشته باشد.

براساس مطالب مذکور در تحقیق حاضر اثر عصاره الکلی بذر گیاه تاتوره به‌عنوان غنی‌ترین منبع آلکالوئیدی این گیاه (Schulman *et al*، ۱۹۹۸) به‌عنوان یک ترکیب ضد درد بر روی درد حاد حاصل از آزمون صفحه داغ و تزریق فرمالین و همچنین درد مزمن یا التهابی حاصل از آزمون فرمالین بررسی شده است.

مواد و روشها

حیوانات مورد آزمایش:

در این مطالعه از موشهای صحرایی (Rat) نر از جنس NMRI در محدوده وزنی ۳۰۰-۳۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط دمایی و طول شب و روز یکسان با دسترسی آزاد به یک نوع آب و غذا نگهداری می‌شدند. لازم به ذکر است که از هر حیوان فقط در یک آزمون استفاده می‌شد. به‌طور کلی حیوانات این مطالعه به دو گروه ۱- آزمون درد با صفحه داغ (۹-۷ n= برای هر میزان مورد استفاده) و ۲- آزمون درد با تزریق فرمالین (۱۲-۹ n= برای هر میزان مورد استفاده) تقسیم شدند. هر یک از گروهها به دو زیر گروه کنترل (عدم دریافت عصاره) و عصاره گرفته تقسیم می‌شدند. برای بدست آوردن میزان کشنده متوسط عصاره از موشهای جداگانه‌ای به طبق جدول شماره ۱ استفاده شد. (۱۲-۹ n= برای هر میزان مورد استفاده شده).

روش تهیه عصاره الکلی گیاه تاتوره:

پس از تهیه بذر گیاه تاتوره، ناخالصیهای بذر جدا شده، آسیا شدند. با نسبت ۱ به ۴ با الکل متانول ۷۰ درصد به مدت ۲۴ ساعت در محیط آزمایشگاه نگه داشته شده سپس با کاغذهای صافی بزرگ و کوچک عمل عبور از صافی دقیق انجام گرفت. عصاره خالص در حمام بافتی °C ۵۰ قرار گرفته تا الکل آن تقریباً به طور کامل تبخیر شود. عصاره خشک به صورت پودر در آمده و به وسیله نرمال سالین غلظتهای متفاوت برحسب میلی گرم به ازای هر کیلو تهیه شد.

آزمونهای بررسی درد:

الف- آزمون با صفحه داغ:

جهت کاهش استرس قرار گرفتن موشهای صحرایی در دستگاه صفحه داغ، قبل از روشن کردن دستگاه با قرار دادن هر موش ۳-۴ مرتبه با فواصل زمانی ۵-۳ دقیقه بر روی صفحه دستگاه سعی می شد که موش را با محیط صفحه آزمون آشنا سازیم. سپس برای آزمون، موشها بر روی صفحه داغ که بر روی عدد °C ۵۴ تنظیم شده بود قرار می گرفتند. فاصله زمانی بین قرار گرفتن موش بر روی دستگاه تا زمان رسیدن پای حیوان به عنوان مدت زمان به آستانه رسیدن درد به وسیله حرارت در نظر گرفته می شد. برای محاسبه دقیقتر اعداد، هر موش ۵-۴ مرتبه با فواصل زمانی ۵ دقیقه بر روی دستگاه قرار گرفته بعد از ۵-۴ نمونه یک میانگین گرفته می شد. برای جلوگیری از آسیب بافتی آزمون بیشتر از ۳۰ ثانیه به طول نمی انجامید. داده های موشهای گروه کنترل و عصاره گرفته با آزمون Student *t*-test مقایسه و معنی دار بودن اثر عصاره در این آزمون بررسی می شد. همچنین به کمک رابطه (Heidari *et al*, ۱۹۹۶).

$$MPE = \frac{Test\ latency(sec) - Baseline(sec)}{Cut\ Off(sec) - Baseline(sec)} \cdot 100$$

که در آن MPE نشان دهنده حداکثر اثر ممکن (Maximum Possible Effect) و به ترتیب Baseline و Test latency به معنی زمان تأخیر قبل از تزریق عصاره و بعد از تزریق عصاره و Cut off حداکثر زمان مجاز قرار دادن موش بر روی دستگاه (۳۰ ثانیه) می باشد، حداکثر اثر عصاره گیاه به شکل درصد محاسبه می شد.

ب- آزمون با فرمالین:

در این آزمون هم مانند صفحه داغ موشهای صحرایی قبل از آزمون چندین مرتبه درون قفس شفاف (Perpex) جهت آشنایی با محیط قرار می گرفتند. پس از عادت کردن موشها به محیط جدید هنگام آزمون اصلی فرمالین ۲/۵ درصد به مقدار ۵۰ میکرولیتر در کف پای حیوان تزریق و جهت بررسی درد درون قفس قرار می گرفتند. در گروه درمان میزان مؤثر عصاره گیاه تاتوره ۲۰-۱۵ دقیقه قبل از آزمون فرمالین به صورت داخل صفاقی تزریق می شد. با قرار گرفتن حیوان در قفس میزان درد حیوان با اعداد صفر، ۱، ۲ و ۳ رتبه بندی می گردد. عدد صفر حالت بدون درد، عدد یک عدم توانایی حیوان در تحمل وزن بر روی پای فرمالین گرفته، عدد ۲ حالتی است که موش پای خود را بالا نگه داشته و بر روی زمین قرار نمی دهد و حالت ۳ که شدیدترین حالت درد است موش پای فرمالین گرفته را لیسیده یا گاز می گیرد. رتبه بندی درد حیوانات از زمان تزریق فرمالین تا ۶۰ دقیقه بعد انجام می پذیرفت و در هر دقیقه مرحله درد موش مشخص می شد (چهار مرحله ۱۵ ثانیه ای). البته در تحلیل آماری رتبه بندی درد هر ۵ دقیقه به ۵ دقیقه انجام می گرفت (Coderre et al, ۱۹۹۰).

تحلیل آماری:

در هر میزان از عصاره نتایج بدست آمده از اثر بی دردی عصاره به صورت میانگین و انحراف معیار ثبت می شد. محاسبات آماری برای بررسی ارتباط معنی داری بین

گروههای آزمایشی با استفاده از آزمون (ANOVA) و در پی آن آزمون تکمیلی Tukey انجام گرفته و اختلاف با $P < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته می‌شد.

نتایج

تعیین میزان کشنده (LD_{50}) عصاره گیاه تاتوره:

برای این آزمون عصاره الکلی گیاه تاتوره در میزان‌های ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۱۵۰۰، ۲۰۰۰، ۲۵۰۰، ۳۰۰۰ و ۴۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم هر کدام در ۱۶-۹ عدد موش مورد بررسی قرار گرفتند. در میزان‌های ۳۰۰۰ به بالا موش در عرض یک ساعت تلف می‌شد و میزان‌های ۵۰۰ و ۱۰۰۰ تلفاتی را به‌وجود نیاوردند. در میزان ۲۵۰۰ تقریباً نیمی از موشها طی ۲۴ ساعت تلف شده و به‌عنوان LD_{50} در آزمونهای ما انتخاب گردید (جدول شماره ۱).

تعیین میزان مؤثر (ED_{50}) عصاره گیاه تاتوره در آزمون درد حاصل از فرمالین:

در این آزمون عصاره الکلی گیاه تاتوره در میزان‌های ۵، ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم مورد استفاده قرار گرفت. هر میزان در ۱۲-۹ عدد حیوان بررسی و میزان درد در حیوان در حضور عصاره بررسی گردید. همان‌طور که در شکل شماره ۱ نشان داده می‌شود میزان 50 mg/kg عصاره به‌عنوان میزان مؤثر گیاه در کاهش درد انتخاب گردید.

تعیین میزان مؤثر (ED_{50}) عصاره گیاه تاتوره در آزمون صفحه داغ:

در این آزمون هم میزان‌های ۵، ۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم هر کدام در ۹-۷ عدد موش مورد استفاده قرار گرفت. همان‌طور که در شکل شماره ۲ نشان داده می‌شود مؤثرترین میزان گیاه در این آزمون 25 mg/kg بدست آمد.

بررسی اثر عصاره گیاه تاتوره بر درد حاصل از تزریق فرمالین:

همان طور که در شکل شماره ۱ قسمت الف و ب مشاهده می شود میزان های متفاوت عصاره گیاه تاتوره توانسته است درد حاد (الف) و التهابی (ب) حاصل از تزریق فرمالین را به میزان معنی داری کاهش دهد. به رغم اثر ناچیز این عصاره در میزان های ۵ و ۱۰، میزان های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ با اثر متوسط و میزان 200 mg/kg به میزان مشخص و معنی داری ($P < 0/001$) درد حاصل از فرمالین را کاهش می دهد. در شکل شماره ۳ مقایسه اثر میزان مؤثر عصاره گیاه تاتوره (50 mg/kg) در طی ۶۰ دقیقه نشان داده شده است. همان گونه که شکل نشان می دهد عصاره گیاه تاتوره باعث شده است که درد در هر دو مرحله اول و دوم نسبت به گروه کنترل به میزان معنی داری کاهش یابد. لازم به ذکر است که با توجه به اینکه هوشیاری و توانایی حرکتی حیوان در طی مراحل آزمایش کاملاً پزشکی می باشد، می توان نتیجه گرفت که اثر خالص عصاره بر درد اعمال شده است. مقایسه درد حاد و مزمن در شکل شماره (۱) قسمت الف و ب نشان می دهد که اگرچه حداقل میزان مؤثر عصاره در کاهش درد مزمن کمتر از حداقل میزان آن در کاهش درد حاد است (۱۰ نسبت به ۲۵) اما به طور کلی الگو و روند کاهش درد در هر دو نوع درد حاد و مزمن به شکل وابسته به میزان عمل می کند.

بررسی عصاره گیاه تاتوره بر درد حاد حاصل از صفحه داغ:

در شکل شماره ۴ اثر میزان های متفاوت عصاره گیاه تاتوره طی آزمون درد با صفحه داغ نشان داده شده است. استفاده از میزان ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم اثر خاصی بر درد حاصل از صفحه داغ ایجاد نمی کند. ولی توانایی کاهش میزان درد حاد به طور بارز در میزان های ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به خوبی مشخص است. میزان های متوسط ۱۰ و ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم توانسته اند به میزان کمتر، ولی معنی داری ($P < 0/05$) درد حاد حاصل از صفحه داغ را کاهش دهند.

بحث

وجود درد به عنوان یکی از مشکلات بالینی بیماران و همچنین تنوع عوامل بروز درد که روشهای جدید و متنوع درمان را طلب می کند، به یک گستره تحقیقاتی پیچیده در این زمینه منجر شده است (Andrew *et al*, ۱۹۹۶). به رغم وجود روشهای متنوع تسکین و درمان درد که به صورت شایع مورد استفاده است هنوز محققان به دنبال روشهای جدید و بهتر درمان این پدیده فیزیولوژیکی می باشند. با وجود داروسازی پیشرفته و داروهای شیمیایی فراوان در جهت تسکین درد، مشکل عدم توانایی موفق درمان و اثرات جانبی گسترده آن گریبانگیر بیماران می باشد (Murray *et al*, ۱۹۹۳). از این رو استفاده از داروهای گیاهی به دلیل مقرون به صرفه بودن و همچنین اثرات جانبی کمتر و از طرفی قابلیت دسترسی آسانتر توصیه می شود (Attiso, ۱۹۷۹).

گیاه تاتوره به عنوان یکی از گیاهان ضد درد مؤثر دارای ترکیبهای خاص آلکالوئیدی می باشد که مهمترین آنها ترکیبهای آنتی موسکارینی می باشند (عقیلی خراسانی، ۱۳۷۱). استفاده از این گیاه به عنوان تخدیر کننده و توهم زا در بسیاری از جوامع متداول می باشد (Schulman *et al*, ۱۹۹۸). اگرچه اثرات جانبی خاصی مانند افزایش فعالیت ترشحات دستگاه گوارش، خشکی دهان و بالا رفتن دم و بازدم و فشار خون از عوارض جانبی در مصرف کنندگان این گیاه گزارش شده است (Hasan *et al*, ۱۹۸۷)، اما بروز علائم تخدیری و توهم زای این گیاه با توجه به نوع ترکیبهای آلکالوئیدی در این گیاه (Piva *et al*, ۱۹۹۵). نکته مبهمی را در ذهن ایجاد می کند. این مطلب اگرچه موضوع اصلی تحقیق ما نیست، اما با توجه به تقویت اثر اویپوئیدها توسط آلکالوئیدهای گیاه تاتوره قابل توجه می باشد. در مطالعه حاضر چه در آزمون با فرمالین چه در داده های بدست آمده از آزمایشهای صفحه داغ بی دردی معنی داری به وجود آمد. با توجه به نوع آزمون فرمالین که جهت سنجش هر دو نوع درد حاد و مزمن مورد استفاده می گیرد، می توان نتیجه گرفت که عصاره گیاه تاتوره توانسته است که هر دو نوع درد حاد و

مزمن حاصل از تزریق فرمالین را کاهش دهد. به‌رغم اثر میزان‌های پایین‌تر عصاره گیاه تاتوره در ایجاد بی‌دردی در مرحله مزمن نسبت به مرحله درد حاد، به‌طور کلی هر دو نوع درد تقریباً به یک نسبت کاهش یافته‌اند. مقایسه اثر کاهش درد حاد (مرحله یک) ناشی از صفحه داغ با کاهش درد حاد فرمالینی تقریباً در یک راستا بوده و با توجه به اینکه ایجاد دردهای مرحله یک مانند صفحه داغ یا بازتاب عقب کشیدن دم بیشتر از طریق سازوکار مرکزی عمل می‌کنند (Shibata *et al*، ۱۹۸۹)، بنابراین نتایج کاهش درد در آزمون صفحه داغ و مرحله حاد فرمالینی تأییدی بر عملکرد عصاره از طریق سازوکار مرکزی می‌باشد. تأثیر عصاره گیاه تاتوره بر مرحله دوم یا التهابی درد فرمالینی می‌تواند نشان دهنده سازوکار احتمالی عصاره گیاه از طریق تعدیل واسطه‌های محیطی باشد. اما با توجه به اینکه کاهش مرحله دوم درد (التهابی) به دنبال مهار مرحله اول (حاد) فرمالینی هم گزارش شده است (Tjolsen *et al*، ۱۹۹۲)، بنابراین احتمالاً تأثیر عصاره در مرحله التهابی درد به شکل مستقیم با تعدیل واسطه‌های موضعی درد یا به‌شکل غیر مستقیم به دنبال کاهش درد حاد ایجاد می‌گردد. در مورد سازوکار احتمالی اثر عصاره تاتوره با توجه به آزمایشات دیگران که نشان دادند نالوکسان به‌عنوان یک آنتاگونیست اوپیوئیدی قادر به جلوگیری از اثر ضد‌دردی گونه‌های خاصی از گیاه تاتوره می‌باشد (Abena *et al*، ۲۰۰۳)، همچنین با توجه به تقویت اثر ضد‌دردی مرفین توسط آنتاگونیست‌های کولینرژیک (Thor *et al*، ۲۰۰۰) و اینکه این تداخل عمل در سطح CNS بر روی مسیرهای ورودی درد صورت می‌گیرد (Behbehani، ۱۹۸۲) می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً ترکیب‌های آلکالوئیدی گیاه تاتوره با تداخل با سیستم اوپیوئیدی در کاهش درد عمل کند. به این ترتیب مهار دردهای حاد فرمالینی و صفحه داغ از طریق سازوکار مرکزی قابل توجیه می‌باشد. در مورد درد التهابی یا مزمن فرمالینی به‌رغم اینکه از طریق سازوکارهای محیطی صورت می‌گیرند، اما با توجه به اینکه مهار درد حاد یا مرحله اول که سازوکار مرکزی دارد قادر است درد محیطی

(مزمّن) را تخفیف دهد (Tjolsen *et al*, ۱۹۹۲)، بنابراین می‌توان مهار مرکزی درد حاد را دلیلی برای کاهش درد مزمّن دانست.

در نهایت از تحقیق حاضر چنین نتیجه‌گیری می‌شود که در آزمونهای درد با فرمالین و صفحه داغ، عصاره الکلی بذر گیاه تاتوره قادر به کاهش میزان درد به صورت بارزی می‌باشد که احتمالاً این اثر ضد دردی از طریق ترکیبهای آکالوئیدی این گیاه و تداخل آن با سیستم اویپوئیدی از طریق مرکزی در کاهش درد باشد. بررسی جزئی‌تر این موضوع به تحقیقات بیشتر در ارتباط با تداخل دو سیستم اویپوئیدی و کولینرژیکی و اجزاء تشکیل‌دهنده گیاه تاتوره نیاز دارد.

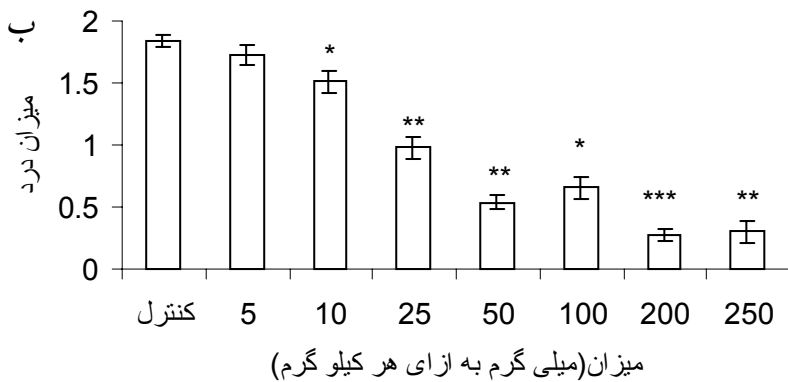
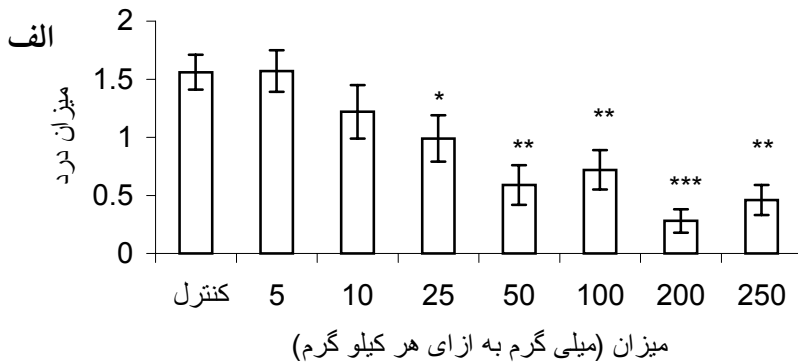
جدول شماره ۱- درصد مرگ و میر موشهای صحرایی در میزانهای متفاوت عصاره الکلی گیاه تاتوره

<i>n</i>	درصد مرگ و میر موشهای صحرایی	میزان عصاره برحسب میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم
۱۰	صفر	۵۰۰
۱۲	صفر	۱۰۰۰
۱۲	٪۱۰	۱۵۰۰
۱۴	٪۳۵	۲۰۰۰
۱۶	٪۵۵	۲۵۰۰
۹	٪۹۰	۳۰۰۰
۹	٪۱۰۰	۴۰۰۰

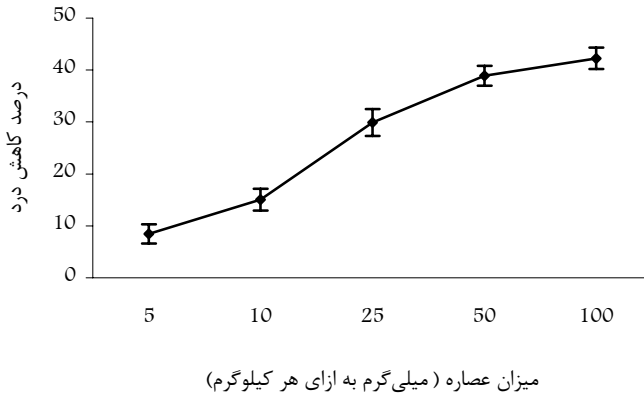
همانطور که جدول نشان می‌دهد در میزانهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو گرم تمام موشهای عصاره گرفته زنده ماندند. در میزانهای ۳۰۰۰ و ۴۰۰۰ تقریباً همه موشها طی ۱ تا ۲ ساعت بعد از تزریق تلف می‌شدند. در میزانهای ۲۰۰۰ و ۳۰۰۰ بترتیب حدود ۳۵ و ۵۵ در موشها تلف می‌شدند. به این ترتیب مطابق با داده‌های جدول، میزان ۲۵۰۰ میزان موثر کشنده عصاره گیاه تاتوره در نظر گرفته می‌شود.

منابع مورد استفاده

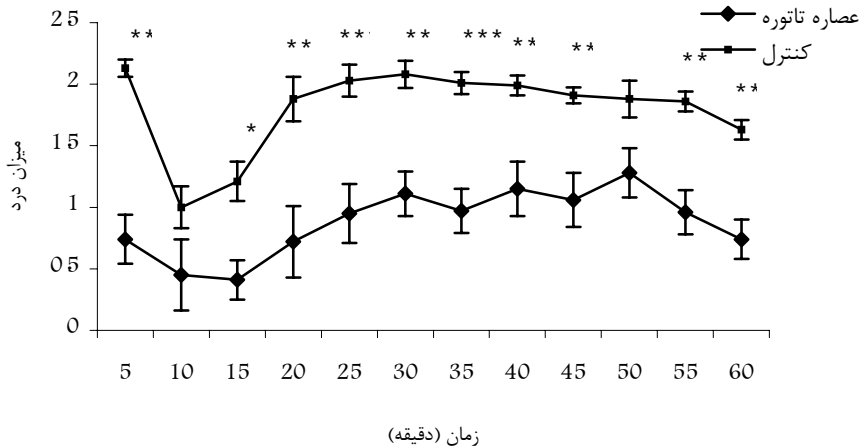
- خراسانی، ع.، ۱۳۷۱ مخزن الادویه ۳۲۵-۳۲۴، انتشارات آموزش انقلاب اسلامی.
- Abena AA., Miguel LM., Mouanga A., Hondi Assah T., 2003. Evaluation of analgesic effect of *Datura Fastuosa* leaves and seed extracts. *Fitoterapia* 74(5): 486-488.
 - Andrew A, Chevallier MN., 1996. The encyclopedia of medicinal plant. London dorling Kindersley book, 171.
 - Attiso MA., 1979. Medicinal plant make a comeback. *Unesco Cour.* (7): 7-8.
 - Behbehani MM., 1982. The role of acetylcholine in the function of the nucleus raphe magnus and in the interaction if this nucleus with the periaqueductal gray. *Brain Res.*, (252) 299-307.
 - Coderre TJ., Grimes W., Melzack R., 1990. Central nervous system platisity in the tonic pain response to subcutaneus formalin injection. *Brain Res* (535) 155-158.
 - Hasan SS., Kushwaha Ak., 1987. Chronic effect of datura (seed) extract on the brain of albino rats. *Jpn J Pharmacol* (44) 1-6.
 - Heidari M.R., Khalili M., Hashemi B., Zarrindast M.R., 1996. Effect of picriotoxine on antinociception in the formalin test. *Pharmacol and Toxicol.* (78) 313-316.
 - Lewis JW., Cannon JT., Liebeskind JC., 1983. Involvement of central muscarinic cholinergic mechanisms in opiate stress analgesia. *Brain Res.* (270) 289-93.
 - Murray MD., Brater DC., 1993. Renaltotoxicity of the nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, (33) 435-465.
 - Pert A., Maxey G., 1975. Asymmetrical cross-tolerance between morphine and scopolamine induced antinociception in the primate: differential sites of action. *Psychopharmacologia*, (44) 139-45.
 - Piva G., Piva A., 1995. Anti-nutritional factors of *Datura* in feedstuffs. *Plant toxin* (4) 238-41.
 - Schulman ML., Bolton LA., 1998. *Datura* seed intoxicification in two horses. *J SAfr Vet Assoc.* 69 (1): 27-9.
 - Shibata M., Ohkubo T., Takahashi H., Inoki R., 1989. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain* (38) 347-352.
 - Thor KB., Muhlhuuser MA., Sauerberg P., 2000. Central muscarinic inhibition of lower urinry tract nociception. *Pain* (870) 124-34.
 - Tjolsen A., Berge O.G., Hunskaar S., Rosland J., H., Hole K., 1992. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* (51) 5-17.
 - Young P., Nurs mirror (NM) goes to China 4. 1977 *Nurs Mirror* 145 (25) 6-8.



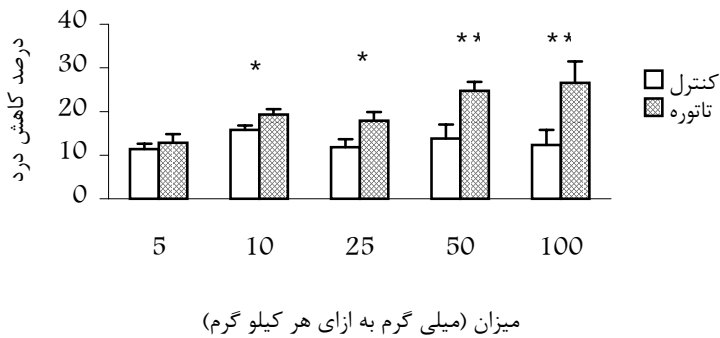
شکل شماره ۱- الف) اثر میزان‌های ۵، ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم عصاره الکلی گیاه تاتوره بر درد حاد حاصل از تزریق فرمالین، همان‌طور که مشاهده می‌شود اثر تاتوره از میزان ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم شروع و با افزایش میزان به مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به شکل وابسته به میزان مقدار درد کاهش می‌یابد. ب) اثر میزان‌های افزایشی تاتوره مذکور بر درد التهابی ناشی از تزریق فرمالین، همان‌گونه که مشاهده می‌شود مقدار درد وابسته به میزان کاهش یافته است.



شکل شماره ۲- منحنی اثر غلظت‌های ۵، ۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم عصاره گیاه تاتوره بر درد حاد ناشی از صفحه داغ. همان‌طور که مشاهده می‌شود میزان ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم میزان موثره گیاه در این آزمون می‌باشد.



شکل شماره ۳- مقایسه منحنی درد حاد و کرونیک گروه کنترل و عصاره گرفته (میزان مؤثر ۵۰ mg/kg) در آزمون فرمالین. همان‌طور که مشاهده می‌شود هر دو مرحله حاد (زمان ۵-۱۵ دقیقه بعد از تزریق فرمالین) و مزمن درد (زمان ۶۰-۱۵ دقیقه بعد از تزریق فرمالین) به شکل معنی‌داری به وسیله میزان مؤثر گیاه تاتوره کاهش یافته است.



شکل شماره ۴- مقایسه میزان درد حاد ناشی از صفحه داغ در گروههای کنترل و گروههای عصاره گرفته با غلظتهای افزایشی ۵ الی ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم. همان طور که مشاهده می شود عصاره گیاه تقریباً وابسته به میزان قادر به کاهش میزان درد شده است.

Vol. 20 No. (3), 309-322 (2004)

Evaluation of analgesic effect of *Datura Stramonium* seed extract in hot plate and formalin tested on male rats

M. Khalili Najafabadi¹ and S. M. Atyabi¹

Abstract

The medicinal plant *Datura stramonium* (D.s) is a rich source of alkaloids which has been introduced as an analgesic herb. Regarding the possible interaction between opioid and muscarinic systems and the key role of opioid receptors in alleviation of pain, we investigated the effect of alcoholic *Datura* seed extract in acute and chronic pain. In the present study in order to producing acute and chronic pain, hot plate and formalin tests were used. In treatment group 20 min prior to pain scoring the extract was intraperitoneally administered to the animals and the results was compared with the control group. In our experiments, the extract alleviated the pain dose dependently, and ED₅₀ was equal to 25 and 50 mg/kg in hot plate and formalin tests, respectively. Analysis of the data by student *t*-test have shown that the acute and chronic pain producing by formalin and hot plate tests were significantly attenuated in animals which treated with D.s seed extract. In order to determine the LD₅₀, doses of 500-4000 mg/kg i.p. of the extract were applied to the animals. In this experiment the calculated LD₅₀ was 2500 mg/kg.

In addition, our results show that the D.s seed extract has an analgesic effect in both acute and chronic pain which were produced by hot plate and formalin tests. It is likely that, this effect can be attributed to the D.s extract alkaloids which interacted with opioid system. Also, regarding the significant difference between ED₅₀ and LD₅₀, perhaps we can introduce the D.s seed extract as an analgesic medicinal plant.

Key words: Pain, *Datura stramonium*, Formalin and hot plate tests

1- Associated Prof in Physiology (Ph.D), Dept of Physiology, Medicine School, Shahed University. Email: najafabady@yahoo.com.