



Antinociceptive and antiinflammatory effects of *Teucrium hyrcanicum* aqueous extract in male mice and rats

Amir Farshchi^{1,2*}, Golbarg Ghiasi^{1,2}, Akbar Abdollahi Asl²

1. School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

2. Dept. Pharmacoconomy and pharmaceutical management, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 28 Dec 2009

Accepted: 10 Feb 2010

Abstract

Introduction: The aim of this study was to investigate the antinociceptive and antiinflammatory effects of *Teucrium hyrcanicum* aqueous extract in male mice and rats.

Methods: To assess the antiinflammatory effect, we used carrageenan- and dextran-induced paw oedema and for determination of the antinociceptive effect, acetic acid-induced writhing, tail flick and formalin pain tests were used.

Results: The extract of *T. hyrcanicum* (50–200 mg/kg) and acetylsalicylic acid (100 mg/kg) produced a significant inhibition of the second phase response in the formalin pain model ($P < 0.01$), while only the high dose of the extract (200 mg/kg) showed an analgesic effect in the first phase. The extract also inhibited acetic acid-induced abdominal writhes in a dose-dependent manner. The tail flick latency was dose dependently enhanced by the extract but this was significantly lower than that produced by morphine 10 mg/kg ($P < 0.05$). The extract (25–250 mg/kg) administered 1 h before carrageenan-induced paw swelling produced a dose dependent inhibition of the oedema. No effect was observed with the dextran-induced oedema model.

Conclusion: The obtained data suggest antiinflammatory and analgesic effects for the aqueous extract of *Teucrium hyrcanicum*, which may be mediated via both peripheral and central mechanisms. The presence of alkaloids, flavonoids and triterpenoids might be responsible for the antiinflammatory activity of this plant.

Key words: *Teucrium hyrcanicum*, Antinociceptive, Anti-inflammatory, Writhing test, Formalin test, Tail flick.

* Corresponding author e-mail: Farshchi_a@razi.tums.ac.ir
Available online at: www.phypha.ir/ppj

اثرات ضددردی و ضد التهابی عصاره آبی گیاه مریم نخودی خزری (*Teucrium hyrcanicum*) در موش های کوچک و بزرگ آزمایشگاهی نر

امیر فرشچی^{۱،۲*}، گلبرگ قیاسی^{۱،۲}، اکبر عبدالهی اصل^۲
۱. دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه
۲. گروه اقتصاد و مدیریت دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
دریافت: ۷ دی ۸۸ پذیرش: ۲۱ بهمن ۸۸

چکیده

مقدمه: این مطالعه به منظور تحقیق بر روی اثرات ضد دردی و ضد التهابی عصاره آبی گیاه مریم نخودی خزری در موشهای بزرگ و کوچک آزمایشگاهی نر انجام شده است.
روشها: به این منظور از آزمونهای تورم پنجه پا القا شده به وسیله کاراگینان و دکستران و آزمونهای درد ناشی از استیک اسید، آزمون فرمالین و روش جهش دم استفاده گردید.
یافته ها: عصاره ۲۰۰-۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم و ۱۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم سالیسیلیک اسید اثر مهارى معنادارى بر پاسخ فاز دو آزمون فرمالین دارد ($p < 0.01$) در حالی که فقط دوز بالای عصاره (۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) اثر ضد دردی در فاز یک نشان می دهد. عصاره همچنین مانع درد پیچش شکمی متناسب با دوز می شود. هرچند که افزایش در زمان جهش دم با عصاره دیده می شود ولی این مورد به صورت معناداری از اثر القا شده توسط مرفین (۱۰ میلیگرم بر کیلوگرم) کمتر است ($p < 0.05$). عصاره ۲۵-۲۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم تجویز شده یک ساعت قبل از آزمون کاراگینان اثر مهارى متناسب با دوز در تورم نشان می دهد. تأثیری در مدل تورمی حاصل از دکستران مشاهده نشد.
نتیجه گیری: اطلاعات حاصل از اثرات ضد دردی و ضد التهابی عصاره می تواند ناشی از مکانیسمهای محیطی و مرکزی باشد. وجود آلکالوئیدها، فلاونوئیدها و تری ترپنوئیدها می تواند مسئول اثرات این گیاه باشند.

واژه های کلیدی: ضددردی، ضد التهابی، عصاره آبی، مریم نخودی خزری، موش آزمایشگاهی نر

مقدمه

ناراحتیهای گوارشی، ضایعات کلیوی (ضد التهاب های غیر استروئیدی)، ضعف تنفسی و امکان وابستگی (اپیوئیدها) (۲،۱) را دارا هستند و طراحی عوامل ضد درد با عوارض کمتر مطلوبیت زیادی دارد. یکی از روشهای دستیابی به این هدف استفاده از گیاهان دارویی است که منابع غنی ترکیبات موثره جدید هستند. گیاهان دارویی از قدیم به منظور درمان بیماریها استفاده می شد و هنوز نقشی کلیدی در نظام سلامتی بازی می کنند. تنوع گیاهان آنها را به عنوان منبع اصلی ترکیبات آلی موثر معرفی می کند (۳). مریم نخودی ها از گیاهان گلدار

امروزه کنترل و درمان درد هنوز یکی از موارد مشکل زا در امر دارو درمانی و اغلب درمانهای ضد درد محدود به دو گروه اصلی اپیوئیدها و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی می شود. هر دو گروه داروهای ضد درد عوارض جانبی متعددی از قبیل

* نویسنده مسئول مکاتبات: Farshchi_a@razi.tums.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

مصرف بود. فعالیت ضد دردی: (۱) آزمون دل پیچه موش این آزمون بر اساس روشهای توضیح داده شده قبلی انجام گرفت (۷). عصاره ۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم یا آب مقطر (۱۰ میلیگرم بر کیلوگرم) به گروه های مجزا از موشهای کوچک یک ساعت قبل از تزریق داخل صفاقی استیک اسید (۰/۰۶ درصد در نرمال سالین، ۱۰ میلیلیتر بر کیلوگرم) تجویز گردید. گروه دیگری استیل سالیسیلیک اسید ۱۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم زیر جلدی به عنوان گروه شاهد دریافت نمودند و تعداد دل پیچه ها در ۱۵ دقیقه شمارش گردید.

(۲) آزمون فرمالین آزمون به روش توصیف شده قبلی انجام گردید (۸،۹). ۲۰ میکرولیتر فرمالین یک درصد به صورت زیرجلدی به پنجه راست موشهای کوچک تزریق گردید. زمان صرف شده به ثانیه برای لیسیدن و گاز گرفتن در واکنش به عمل تزریق به عنوان یک شاخص سنجش درد ارزیابی گردید. پاسخ حیوان در فازهای اول (دقیقه ۰ تا ۵) و دوم (دقیقه ۱۵ تا ۳۰) آزمون فرمالین اندازه گیری شد. عصاره ۵۰-۲۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی یا استیل سالیسیلیک اسید ۱۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم زیر جلدی ۳۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین تجویز گردید. گروه شاهد به همان حجم آب مقطر دریافت نمودند.

(۳) آزمون جهش دم این آزمون با حرارت تشعشی (دستگاه مدل p62 شرکت پویای ارمان) برای اندازه گیری پاسخ به درد حاد در موشهای کوچک انجام گردید. شدت حرارتی برای تولید ۵ تا ۶ ثانیه پاسخ تنظیم شد. برای حداقل رساندن آسیب فقط ۵ میلیمتر از دم در معرض تشعشع قرار می گرفت. آزمون به صورت اتوماتیک در صورت عدم پاسخ تا ۱۲ ثانیه پایان می گرفت تا از آسیب به دم جلوگیری شود. زمان جهش دم (TFL) ۳۰ دقیقه قبل و ۳۰ دقیقه بعد از تجویز عصاره (۲۰۰-۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم داخل صفاقی) یا مرفین (۱۰ میلیگرم بر کیلوگرم زیر جلدی) در گروه های مختلف انجام گردید. گروه کنترل آب مقطر دریافت نمودند (۱۰ میلیلیتر بر کیلوگرم). درصد حداکثر اثر ممکن (MPE%) برای هر حیوان با فرمول زیر محاسبه شد (۱۰):

$$MPE\% = \frac{[(\text{Pre treatment TFL} - \text{post treatment TFL}) / (12 - \text{Pre treatment TFL})] \times 100}$$

فعالیت ضد التهابی: موشهای صحرایی در گروه های ۱۰ عدد

مدیرانه ای و متعلق به خانواده نعنائیان بوده و داروهای گیاهی هستند که به عنوان ضد التهاب، ضد روماتیسم، هاضم و مدر شناخته شده اند (۴). این گیاه به عنوان قابض در مصرف موضعی و در درمان زخمها نیز کاربرد دارد (۴). گیاه مریم نخودی خزری که یکی از مشهورترین و مورد تحقیق ترین گونه از جنس مریم نخودی می باشد به عنوان کنترل کننده وزن در بازار ارائه می شود (۵). در این مطالعه تاثیر ضد التهابی عصاره آبی این گیاه بر ادم القایی دکستران و کاراگینان بر پنجه موش صحرایی و اثرات ضددردی آن به روش آزمونهای فرمالین، زمان جهش دم و درد پیچشی موش مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روش ها

تهیه عصاره گیاهی: گیاههای تازه مریم نخودی خزری در زمان گل دهی (تیرماه ۱۳۸۷) جمع آوری و توسط خانم جلیلیان عضو دانشکده علوم کشاورزی رازی دانشگاه کرمانشاه تعیین هویت گردید. برگهای تازه گیاه خرد و در آب مقطر خیسانده شد. مایع حاصل بعد از ۴ ساعت به ظرف دیگر منتقل و صاف گردید. مایع صاف شده در یک آون با دمای ۴۰ درجه خشک گردید. عصاره خشک وزن شده و در آب مقطر به غلظت ۲۰۰ میلی گرم در میلی لیتر رسانده شد. عصاره برای ادامه آزمایش در دمای ۴ درجه نگهداری می گردید. داروها: داروهای مورد استفاده در این آزمایش عبارت بودند از ایندومتاسین (کارخانه زهراوی تبریز)، کاراگینان (سیگما آمریکا)، استیل سالیسیلیک اسید (داروپخش تهران)، متی سرژید (ساندوز سوئیس)، دکستران (سیگما آمریکا) و (داروپخش تهران). حیوانات: موش نر صحرایی ویستار با وزن ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم و موش سوری NMRI با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم (پرورشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه) در این آزمایش مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات در قفسهای استاندارد با میزان دسترسی به آب و غذا (غذای استاندارد جوندگان آزمایشگاهی) نگهداری می شدند. دمای نگهداری حیوانات 23 ± 3 درجه با دوره ی نوری ۱۲ ساعته بود. دستورالعمل های اخلاقی در تمامی تحقیقات حیوانی رعایت گردید (۶). حداکثر سعی بر کاهش اذیت و آزار حیوانات مورد آزمایش و حداقل رساندن تعداد مورد

جدول ۱- اثر عصاره آبی گیاه مریم نخودی خزری بر درد ناشی از استیک اسید

گروهها	دوز (میلی گرم/کیلوگرم)	تعداد دل پیچه ها در ۱۵ دقیقه	درصد مهار درد
کنترل	-	73.3±3.4	-
عصاره	50	36.2±2.1*	50.6±3.2
	100	34.6±3.2*	52.7±4.1
	200	17.3±3.4*	76.4±4.5
استیل سالیسیلیک اسید	100	21.2±1.3*	71.1±2.5

مقادیر mean±SEM هستند (n=10 تعداد موش در هر گروه)، P<0.01 * نسبت به گروه کنترل.

گردید (۱۴). آنالیزهای آماری: نتایج به صورت mean±SEM بیان شدند. محاسبات آماری به روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون Tukey's برای مقایسه های چندگانه استفاده شد. P<0.05 معیار معنادار بودن نتایج آماری بود.

یافته ها

۱) آزمون دل پیچه موش: در گروه کنترل تعداد دل پیچه ها در مدت ۱۵ دقیقه آزمایش ۷۳/۳ ± ۳/۴ بود. تجویز عصاره بصورت معنی دار و وابسته به دوز تعداد دل پیچه ها را کاهش داد (جدول ۱) (p<0.01). تفاوت معنی داری بین گروه های دریافت کننده ۲۰۰ mg/kg عصاره و استیل سالیسیلیک اسید مشاهده نشد (بترتیب ۷۶.۴٪ و ۷۱.۱٪) (P>0.05).

۲) آزمون فرمالین: نتایج نشان داد دریافت عصاره مریم نخودی خزری توسط حیوانات بر هر دو فاز درد ناشی از فرمالین موثر است. در دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل یک اثر مهاری (۱۴.۶٪) معنی دار (P<0.05) در فاز اولیه مشاهده می شود (جدول ۲) در حالیکه تمامی دوزها فاز دوم را بصورت معنی دار (P<0.01) شبیه استیل سالیسیلیک اسید مهار می کنند.

۳) آزمون پرش دم: جدول ۳ تاثیر عصاره را بر پاسخ موشها در آزمایش پرش دم (TFL) نشان می دهد. همه دوزهای عصاره در مقایسه با کنترل بصورت معنی دار (P<0.05) زمان پاسخ (TFL) را افزایش می دهند. تاثیر مرفین (10mg/kg) بمراتب بالاتر (P<0.05) از تاثیر عصاره در این ارتباط است.

۴) فعالیت ضد التهابی: عصاره تجویز شده یک ساعت قبل از کاراگینان مهار تورم وابسته به دوز نشان می دهد. کاراگینان باعث تورم پنجه موش صحرایی به میزان حداکثر ۰/۰۸±۰/۹۶

برای آزمایش های مختلف اختصاص یافتند. التهاب در موشهای صحرایی به وسیله تزریق کاراگینان (۰/۱ میلیلیتر از محلول ۱٪ در نرمال سالین) یا دکستران (۰/۱ میلیلیتر از محلول ۱٪ در نرمال سالین) در عضله کف پنجه پای راست (۱۱) ایجاد گردید. عصاره ۵۰-۲۵ میلیگرم بر کیلوگرم، آب مقطر ۰/۱ میلی لیتر بر ۱۰۰ گرم، ایندومتاسین (۱۰ میلیگرم بر کیلوگرم) و متی سرژید (۱ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی یک ساعت قبل از تزریق عوامل ایجاد التهاب تجویز گردید. حجم پنجه به وسیله یک حجم سنج افتراقی (مدل S79 صنایع توسعه ی الکترونیک ایران) اندازه گیری شد. اندازه گیری بلافاصله قبل از تزریق عامل ایجاد ادم (T0) و ۶ ساعت بعد (T6) انجام گردید. میزان تورم پنجه از اختلاف T6 و T0 محاسبه گردید. مطالعات فیتوشیمیایی اولیه: عصاره گیاه مذکور از نظر وجود آلکالوئیدها، فلاونوئیدها، تری ترپنوئیدها و ساپونینها به وسیله کروماتوگرافی لایه ی نازک (TLC) مورد بررسی قرار گرفت (۱۲). به منظور مطالعه شیمیایی عصاره از معرف دراژندروف (پتاسیم بیسموت دیدید) برای آلکالوئیدها، یون منیزیم و اسید کلریدریک برای فلاونوئیدها روش لیبرمن-برچارد برای تری ترپنوئیدها و توانایی تولید کف برای ساپونینها استفاده شد. وجود اسیدهای کربوکسیلیک فنولیک در عصاره به وسیله معرف آنیس آلدئید سولفوریک اسید و وانیلین سولفوریک اسید تعیین گردید.

سمیت حاد: دوز ۴ - ۰.۵ گرم بر کیلوگرم عصاره برای گروه های ۱۰ تایی موشها تجویز گردید. حیوانات از نظر رفتارهای غیرطبیعی از قبیل خواب آلودگی، اختلال حرکتی و بیش فعالی برای ۳ ساعت مورد ارزیابی قرار گرفت همچنین بروز مرگ تا ۲۴ ساعت بعد از تجویز مورد بررسی قرار گرفت. میزان LD₅₀ به وسیله ی آنالیز لگارتیم دوز-احتمال محاسبه

جدول ۲- اثر عصاره آبی گیاه مریم نخودی خزری بر درد ناشی از فرمالین

گروهها	دوز (میلی گرم/کیلوگرم)	تعداد لیسیدن (دقیقه ۰ تا ۵)	درصد مهار درد	تعداد لیسیدن (دقیقه ۱۵ تا ۳۰)	درصد مهار درد
کنترل	-	118.2±5.3	-	97.2±6.6	-
عصاره	50	111.3±6.9	5.8	49.3±8.9**	49.2
	100	101.5±5.9	14.1	25.6±4.9**	73.6
	200	100.9±4.6*	14.6	21.7±6.3***	77.6
استیل سالیسیلیک اسید	100	116.9±7.6	-	33.4±9.2**	65.6

مقادیر mean±SEM هستند (n=10 تعداد موش در هر گروه). P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05 نسبت به گروه کنترل.

تری ترینوئیدها (رنگ سبزی می معرف لیبرمن برچارد) را آشکار نمود.

۶) سمیت حاد: میزان دوز کشنده ۵۰٪ (LD50) عصاره بصورت داخل صفاقی ۳۵۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم بود.

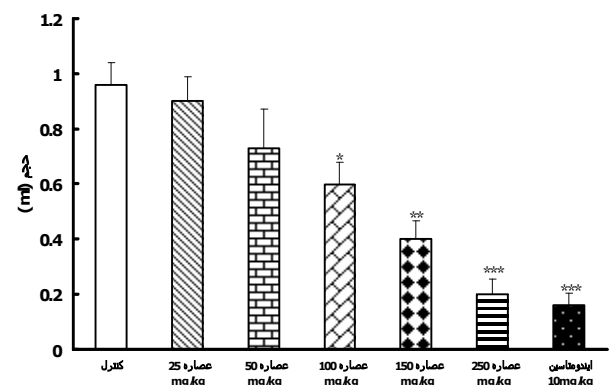
بحث

عصاره آبی گیاه مریم نخودی خزری مانع دل پیچه ناشی از استیک اسید گردید لذا حدس زده می شود که اثرات تسکینی آن با مکانیسمهای محیطی حمایت می گردد. این مطالعه نشان می دهد که عصاره باعث مهار هر دو فاز درد القایی فرمالین می شود، مدلی که برای نمایش اثر ضد دردی مسکن ها استفاده می شود (۱۵). داروهای با تاثیر بر اعصاب مرکزی از قبیل مخدرها باعث مهار هر دو فاز سریع و تاخیری درد فرمالین می شوند درحالیکه داروهای با اثر محیطی مثل اسپیرین تنها مانع فاز تاخیری می شود (۱۶). تاثیر عصاره در آزمون جهش دم اطمینان دیگری بر تاثیر آن بر اعصاب مرکزی است (۱۷).

در این مطالعه عصاره مریم نخودی خزری شبیه مرفین که یک مسکن با فعالیت مرکزی است باعث مهار پاسخ به درد آزمون جهش دم گردید. داده های حاصل از این مطالعه نشان می دهد که عصاره آبی گیاه مریم نخودی خزری دارای اثر ضدالتهابی وابسته به دوز در تورم ناشی از کاراگینان است. در دوز ۲۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم این اثر مشابه ایندومتاسین داروی معمول ضد التهاب است. تورم پنجه ناشی از کاراگینان به عنوان یک مدل محیط زنده از التهاب برای مطالعه فرایندهایی است که در آن اجزای چرخه سیکلواکسیژناز و متابولیسم آراشیدونیک اسید شرکت دارند و تولید گونه هایی از اکسیژن فعال در آن به خوبی

میلی لیتر می شود (شکل ۱). عصاره مریم نخودی خزری نسبت به کنترل، ادم را در دوزهای ۱۰۰ (P<0.05)، ۲۰۰ (P<0.01) و ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم (P<0.01) مهار می کند. ایندومتاسین ۱۰ میلیگرم بر کیلوگرم اثر ضدتورمی کمتری را در آزمون تورم پنجه نشان می دهد و تفاوت معنی داری بین عصاره ۲۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم و ایندومتاسین وجود ندارد (بترتیب ۰/۲±۰/۰۵ و ۰/۱۶±۰/۰۴ میلی لیتر). دکستران تورم سریعی را در پنجه موش صحرایی به میزان حداکثر ۰/۱±۰/۸۹ میلی لیتر ایجاد می کند. تجویز غلظتهای مختلف عصاره تورم دکستران را مهار نمی کند در حالیکه غلظت ۱ میلی گرم بر کیلوگرم متی سرژید را تا ۰/۴±۰/۸ میلی لیتر مهار می نماید. تفاوت معنی داری بین اثر عصاره و کنترل وجود نداشت (P>0.05) (شکل ۲).

۵) آزمونهای فیتوشیمیایی: آنالیزهای مقدماتی شیمیایی وجود آلکالوئیدها (رنگ نارنجی معرف درازندروف)، فلاوونوئیدها (۷ و ۸ دیمتوکسی فلاوونوئید بعلت رنگ نارنجی معرف) و



شکل ۱- اثر عصاره آبی گیاه مریم نخودی خزری بر التهاب ناشی از کاراگینان.

ستونها mean±SEM هستند (n=10 تعداد موش در هر گروه)

P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05 نسبت به گروه کنترل.

جدول ۳- اثر عصاره آبی گیاه مریم نخودی خزری بر درد در آزمون جهش دم (TFL)

گروهها	دوز (میلی گرم/کیلوگرم)	تحمل درد قبل از تجویز (ثانیه)	تحمل درد پس از تجویز (ثانیه)	درصد مهار درد
کنترل	-	5.5±0.3	5.67±0.1	2.6±0.2
عصاره	50	5.3±0.1	7.01±0.2	25.3±0.1*
	100	6.1±0.7	9.67±0.6	60.5±1.5**
	200	5.7±0.9	9.82±0.7	65.4±1.1**
مرفین	10	5.2±0.4	10.8±0.5	82.3±0.9**

مقادیر mean±SEM هستند (n=10 تعداد موش در هر گروه). * P<0.05, ** P<0.01 نسبت به گروه کنترل.

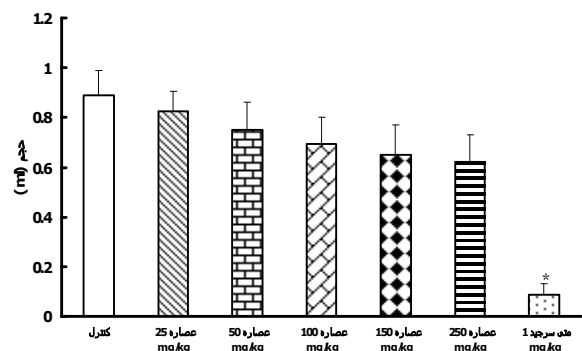
گوناگون هم انواع گلیکوزیدی و هم انواع غیرقندی قبلا گزارش تاثیر ضدالتهابی و ضددردی داشته‌اند (۲۶). گزارشهای ضدالتهابی فلاونوئیدها در مدل تورم پنجه ناشی از کاراگینان تاثیر محافظتی بهتری را در فازهای اولیه نشان داده‌اند. حدس زده می‌شود که برخی فلاونوئیدها مسیره‌های سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز را در غلظت های بالا مهار می‌کند در حالی که در غلظت های پایینتر تنها مسیر لیپواکسیژناز را مهار می‌کنند (۲۵). اگرچه جذب فلاونوئیدها به طور کامل هنوز شناخته نشده است ولی ادعا می‌شود فلاونوئیدها می‌توانند از دیواره معده عبور نمایند که این امر بسیار وابسته به ساختمان شیمیایی آنهاست (۲۵). مطالعات قبلی پیشنهاد می‌کنند که عصاره‌های آلکالوئیدی حداقل در قسمتی از سیستمهای تسکینی مخدري نقش دارند (۲۷).

بنابراین به نظر می‌رسد اثرات ضددردی و ضد التهابی گیاه مریم نخودی خزری مرتبط با تری ترپنوئیدها، فلاونوئیدها و آلکالوئیدهای موجود در برگها می‌باشد. در این مطالعه کاهش دل پیچه، افزایش زمان پرش دم، مهار هر دو فاز درد فرمالین و کاهش التهاب کاراگینان اثرات ضد دردی و ضد التهابی آن را تایید می‌نمایند. در خاتمه نتیجه گیری می‌شود که عصاره آبی مریم نخودی خزری واجد تاثیرات ضدالتهابی و ضددردی است که احتمالاً به علت مهار سنتز پروستگلاندینها و مهار سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. بنابراین عصاره به صورت بالقوه می‌تواند در کنترل بیماریهای التهابی و دردناک به کار رود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه که هزینه انجام این طرح را فراهم آورد و نیز از جناب آقای دکتر پورمتعبد به خاطر راهنمایی‌شان تشکر و قدردانی مینمایم.

اثبات شده است (۱۸). تورم ناشی از کاراگینان سه فاز متفاوت را نشان می‌دهد، فاز اول: آزادسازی هیستامین و ۵ هیدروکسی تریپتامین، فاز دوم: مرتبط با کینین‌ها بوده و فاز سوم که در آن عوامل پروستوگلاندینی نقش دارند (۵ ساعت بعد از تورم) (۱۹). بنظر می‌رسد تاثیر عصاره در مراحل آخر التهاب مرتبط با آزادسازی پروستوگلاندین‌ها بارزتر است. با توجه به اینکه عصاره در مدل تورمی ناشی از دکستران موثر نبود می‌توان نتیجه گرفت که با مکانیسم بلوک آزادسازی هیستامین و 5HT مانع التهاب نمی‌شود (دو عاملی که توسط دکستران آزاد می‌شوند) (۲۰، ۲۱). مطالعات فیتوشیمیایی اولیه وجود آلکالوئیدها، فلاونوئیدها و تری ترپنوئیدها را در عصاره تایید نمود. اثر ضد التهابی تری ترپنوئیدها در بسیاری از مطالعات گزارش شده است (۲۲، ۲۳، ۲۴). حتی مهار سنتز آنزیم القایی نیتریک اکساید (iNOS) و سنتز سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) در مورد تری ترپنوئیدها گزارش شده است (۱۵، ۹). فلاونوئیدها تاثیرات بیولوژیک زیادی بر سنتز پروتئین، تمایز سلولی و شریانسازی در انسان دارد (۲۵). اطلاعات جزئیتر در مورد مکانیزمهای جذب فلاونوئیدها هنوز در دسترس نیست. فلاونوئیدهای



شکل ۲- اثر عصاره آبی گیاه مریم نخودی خزری بر التهاب ناشی از دکستران ستونها mean±SEM هستند (n=10 تعداد موش در هر گروه). * P<0.001 نسبت به گروه کنترل.

References

- [1] Dahl V, Reader JC. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaes Sca* 2000; 44: 1191-1203.
- [2] Domaj MI, Glassco W, Aceto MD, Martin BR. Antinociceptive and pharmacological effects of metanicotina, a selective nicotine agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 291 (1999) 390-398.
- [3] Basso LA, da Silva LH, Fett-Neto AG, et al. The use of biodiversity as source of new chemical entities against defined molecular targets for treatment of malaria, tuberculosis, and T-cell mediated diseases – A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100 (2005) 475-506.
- [4] Chiej R. *Encyclopedia of Medicinal Plants*, MacDonald, London; 1984.
- [5] Dao T, Peytier A, Galataeau F, Valla A. Chronic active hepatitis progressing to cirrhosis after Germander administration Gastroenterol. *Clin Biol* 17 (1993) 609.
- [6] Refinements in mouse husbandry -Laboratory Animals 32 (1998) 233-259.
- [7] Koster R, Anderson M, DeBeer EJ. Acetic acid analgesic screening. *Fed Proc* 18 (1959) 418-420.
- [8] Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R. Modified formalin test; characteristic biphasic pain response. *Pain* 38 (1989) 347-352.
- [9] Vianna GSB, doVale TG, Rao VSN, Matos FJA. Analgesic and antiinflammatory effects of two chemotypes of *Lippia alba*: a comparative study. *Pharm Biol* 36 (1998) 347-351.
- [10] Xiaohong C, Geller BE, Adler MW. Nociceptin/orphanin FQ blocks the antinociception induced by mu, kappa and delta opioid agonists on the cold water tail-flick test. *Eur J Pharmacol* 557 (2007) 32-36.
- [11] Winter C, Risley E, Nuss O. Carrageenin-induced inflammation in the hind limb of the rat. *Fed Proc* 46 (1962) 118-126.
- [12] Trease GE, Evans WC. *Pharmacognosy*. Bailliere Tindall Press: London; 1983.
- [13] Wagner H, Bladt S. *Plant Drug Analysis*. Springer: Berlin; 1996.
- [14] Miller LC, Tainter ML. Estimation of the ED50 and its errors by means of logarithmic-probit graph paper. *Proc Soc Exp Biol Med* 57 (1944) 261-264.
- [15] Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 51 (1992) 5-17.
- [16] Santos ARS, Filho VC, Niero R, et al. Analgesic effects of callus culture extracts from selected species of *Phyllanthus* in mice. *J Pharm Pharmacol* 46 (1994) 755-759.
- [17] Clark SJ, Follenfant RL, Smith TW. Evaluation of opioid-induced antinociceptive effects in anaesthetized and conscious animals. *Brit J Pharmacol* 95 (1988) 275-283.
- [18] Smith MJH, Ford-Hutchinson AW, Elliot PNC, Bolam J. Prostaglandin in the anti-inflammatory activity of a human plasma fraction in carrageenan-induced paw oedema in the rat. *J Pharm Pharmacol* 26 (1974) 692.
- [19] Wang LM, Mineshita S. Preventive effects of Unsei-in and Oren-gedoku-to, Chinese traditional medicines, against rat paw oedema and abdominal constriction in mice. *J Pharm Pharmacol* 48 (1996) 327-331.
- [20] Nishida S, Kagawa K, Tomizawa S. Dextran-induced paw oedema and 5-hydroxytryptamine release. *Biochem Pharmacol* 28 (1979) 3149-3150.
- [21] Pearce FL. On the heterogeneity of mast cells. *Pharmacology* 32 (1986) 61-71.
- [22] Huss U, Ringbom T, Perera P, Bohlin L, Vasange M. Screening of ubiquitous plant constituents for COX-2 inhibition with a scintillation proximity based assay. *J Nat Prod* 65 (2002) 1517-1521.
- [23] Suh N, Honda T, Finaly HJ, et al. Novel triterpenoids suppress inducible nitric oxide synthase (iNOS) and inducible cyclooxygenase (COX-2) in mouse macrophages. *Cancer Res* 58 (1998) 717-723.
- [24] Vazquez B, Avila G, Segura D, Escalante B. Antiinflammatory activity of extracts from *Aloe vera* gel. *J Ethnopharmacol* 55 (1996) 69-75.
- [25] Carlo DiG, Mascolo N, Izzo AA, Capasso F. Flavonoids, old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci* 65 (1999) 337-353.
- [26] Simoes CM, Schenkel OE, Bauer P, Langeloh LA. Pharmacological investigations on *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, Compositae. *J Ethnopharmacol* 22 (1988) 281-293.
- [27] Farouk L, Laroubi A, Aboufatima R, Benharref A, Chait A. Evaluation of the analgesic effect of alkaloid extract of *Peganum harmala* L.: Possible mechanisms involved. *J Ethnopharmacol* 115 (2008) 449-454.