

اثر ضد التهابی و بی‌دردی میوه گشنیز در موش سوری

دکتر محمودرضا حیدری* دکتر مهشید عقیلی** دکتر احسان سلطانی نژاد***

Evaluation of anti-inflammatory and analgesic effects of Coriandrum sativum extract in mice

Mr.Heidari M.Aghili E.Soltaninezhad

*Abstract

Background: Coriandrum sativum is traditionally being used to relieve toothache, ease migraine and rheumatic arthritis.**Objective:** The aim of this study was to evaluate the analgesic effect of Coriandrum sativum compared with morphine and ASA.**Methods:** Percolated and soxhleted methanolic extracts of Coriandrum sativum, in different doses, were injected into mice (IP) and the analgesic effect was determined by formalin and Tail flick tests. This experimental study was carried out in Kerman pharmacy school in 2002.**Findings:** The results showed that percolated extract in doses of 25, 50, 100, 200mg/kg induced significant analgesia compared with the normal saline group. The most effective dose of extract was 50 mg/kg. The analgesic effect of this dose was different from morphine and ASA.**Conclusion:** Since the naloxone did not induce any significant effect on the analgesic property of extract by Tail flick and formalin test except following 20-25 min in formalin test, so it seems that the opioid receptor may be involved in inflammatory phase.**Keywords:** Coriander, Traditional Medicine, Anesthesia and Analgesia, Dental Anesthesia, Headache, Migraine

*چکیده

زمینه: میوه گیاه گشنیز به طور سنتی برای تخفیف درد دندان، بهبود سردرد میگرنی و دردهای رماتیسمی و موارد دیگر به کار می‌رود.**هدف:** مطالعه به منظور ارزیابی اثر بی‌دردی میوه گشنیز و مقایسه آن با مرفین و اسپیرین انجام شد.**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۸۱ در کرمان انجام شد، عصاره پرکوله و سوکسله میوه گیاه گشنیز با مقادیر مختلف، به صورت داخل صفاقی به موش سوری تزریق شد و اثر ضد درد آن با آزمون‌های فرمالین و Tail-Flick (TF) اندازه‌گیری و با آزمون آماری ANOVA و متعاقب آن Newman-Keuls مقایسه شد.**یافته‌ها:** در آزمون فرمالین، عصاره حاصل از روش پرکوله با دوزهای ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم قادر به ایجاد اثر ضد درد معنی‌دار نسبت به گروه شاهد بود ($p < 0/01$). مقدار ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره بیش‌ترین اثر ضد درد را ایجاد نمود. اثر ضد درد مرفین ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم فقط در محدوده زمانی صفر تا ۵ دقیقه در آزمون فرمالین بیش‌تر از اثر ضد درد عصاره با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($p < 0/01$) بود و در سایر زمان‌ها اثر ضد درد کمتری داشت. اثر ضد درد اسپیرین با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به جز در زمان صفر تا ۵ دقیقه در بقیه زمان‌ها، کمتر از اثر ضد درد عصاره با مقدار ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود ($p < 0/01$). اثر ضد درد مقدار ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره در آزمون TF در مقایسه با مرفین ۲/۵ و اسپیرین ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق با اختلاف معنی‌داری کمتر بود ($p < 0/01$) و در بقیه زمان‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.**نتیجه‌گیری:** با توجه به این که پیش‌درمانی حیوان‌ها با نالوکسان به جز در زمان ۲۰ تا ۲۵ دقیقه در روش فرمالین، در بقیه زمان‌ها تغییر معنی‌داری در اثر ضد درد عصاره ایجاد نکرد، لذا دخالت‌گیرنده‌های اویپوئیدی در مرحله التهابی محتمل است.**کلیدواژه‌ها:** گشنیز، پزشکی سنتی، بی‌حسی و بی‌دردی، بی‌حسی دندان، سردرد، میگرن

* دانشیار دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

*** پزشک عمومی

** دکترای داروساز

آدرس مکاتبه: کرمان، ابتدای بزرگراه هفت باغ، دانشکده داروسازی، گروه فارماکولوژی و توکسیکولوژی، تلفن ۳-۳۲۲۰۰۰۱-۳۴۱

Email: Heidarimr@yahoo.com

Page (3)

*** مقدمه :**

درد یکی از پدیده‌هایی است که هر انسانی در طول عمر خود با آن مواجه می‌شود و همواره بشر را به این فکر واداشته است که برای مقابله با آن در پی راه چاره‌ای باشد. غلبه بر درد موضوع تحقیق بسیاری از پزشکان و محققان علوم زیستی بوده و استفاده از گیاهان دارویی از ابتدایی‌ترین روش‌های مقابله با بیماری و تسکین درد است. همزمان با پیشرفت صنعت داروسازی، داروهای ضد درد صناعی زیادی وارد بازار دارویی شده اند که علی‌رغم افزایش قدرت اثر بی دردی، اغلب عوارض نامطلوب زیادی به همراه داشته‌اند.^(۱) استفاده از گیاه‌درمانی از زمان‌های قدیم در تمدن‌های باستانی رایج بوده و امروزه نیز گیاه‌درمانی به شکل‌های مختلف اعم از استفاده از فراورده‌های گیاهی یا عصاره‌های تام آنها در تمام دنیا رایج است.^(۲،۳)

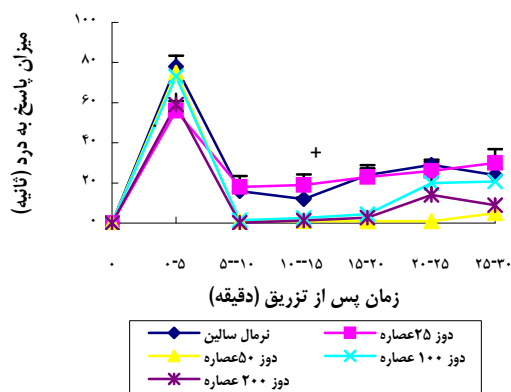
گیاه گشنیز از تیره جعفری (Umbelliferae) است که برگ آن به صورت دم‌کرده جهت رفع سردرد و دود میوه آن جهت از بین بردن درد دندان به کار می‌رود.^(۴،۵) در طب سنتی نیز جهت درمان رماتیسم توصیه شده و همچنین باعث کاهش سردردهای میگرنی می‌شود.^(۶)

تحقیق‌های متعددی در مورد اثر بی دردی گیاهان دارویی در ایران و جهان انجام شده است.^(۷،۸،۹،۱۰) در بررسی منابع، اطلاعاتی در مورد اثر بی دردی گیاه گشنیز به دست نیامد. در این تحقیق اثر بی دردی میوه این گیاه با مقادیر متفاوت روی موش سوری بررسی شد تا با استناد به آن بتوان در مورد باورهای سنتی موجود، به صورت علمی اظهار نظر نمود. امید است که این تحقیق گامی در جهت ارتقاء این گرایش نوپا و راهی برای دست یافتن به داروهای مؤثر گیاهی ضد درد باشد.

*** مواد و روش‌ها :**

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۱ در دانشکده داروسازی کرمان انجام شد. برای انجام این تحقیق از موش سوری نر سفید با وزن تقریبی ۲۰ تا ۲۵ گرم استفاده شد. حیوان‌ها در دسته‌های ۱۰ عددی نگهداری می‌شدند. غذای آنها ساخت کارخانه خوراک دام پارس بود. موش‌ها ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایش به محل آزمایشگاه منتقل می‌شدند و به آب و غذا دسترسی داشتند. یک ساعت قبل از آزمایش، وزن شده و در قفس‌های مجزا و شماره‌گذاری شده، بدون آب و غذا نگهداری می‌شدند. دمای آزمایشگاه در طول آزمایش‌ها 22 ± 1 درجه سانتی‌گراد ثابت بود. میوه گیاه گشنیز (*Coriandrum Sativum*) از شرکت گل‌دارو تهیه و توسط بخش کشاورزی دانشگاه شهید باهنر کرمان نام‌گذاری^(۴) و پس از تمیز کردن، آسیاب شد. سپس به دو روش پرکولاسیون با متانول ۸۰ درجه به مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت و روش سوکسله به مدت ۴ ساعت عصاره‌گیری، تغلیظ و در فر با حرارت ۳۸ تا ۴۰ درجه سانتی‌گراد خشک شد.^(۱۱) پس از خشک شدن کامل عصاره، مقداری از آن وزن و در حجمی معین از نرمال سالین حل شد تا غلظتی برابر ۱۰۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر (۱ گرم از عصاره خشک در ۱۰ میلی‌لیتر نرمال سالین) به دست آید که محلول حاصل شفاف بود. با توجه به این‌که تاکنون تحقیقی در مورد اثر بی دردی این گیاه صورت نگرفته تا مبنایی برای انتخاب دوزهای مورد استفاده باشد، لذا غلظت‌های تجربی متفاوت (۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم در ۱۰ میلی‌لیتر)، از محلول ذخیره شده فوق تهیه شد. از محلول‌های تهیه شده ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم (۰/۱ میلی‌لیتر بر ۱۰ گرم) وزن بدن توسط سرنگ انسولین به موش‌ها تزریق شد. به گروه‌های جداگانه اسپیرین با دوز ۳۰۰ و مرفین ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم

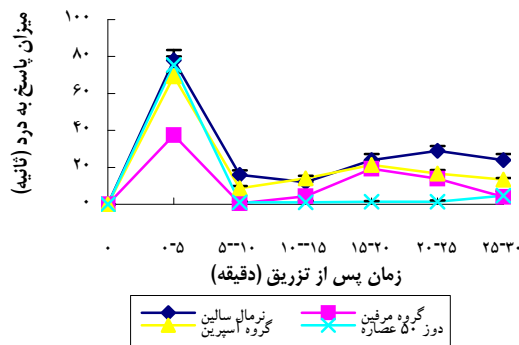
نمودار ۱- مقایسه اثر بی دردی مقادیر مختلف عصاره پرکوله گشنیز بر حسب زمان در موش سوری با آزمون فرمالین



عصاره پرکوله با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در ۲۵ تا ۳۰ آزمون فرمالین اثر بی دردی بیش تری نسبت به دوز مشابه عصاره سوکسله ایجاد نمود ($P < 0.01$)، ولی در سایر زمان‌ها اثر بی دردی آنها مشابه بود.

اثر بی دردی ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم مرفین فقط در محدوده زمانی صفر تا ۵ دقیقه آزمون فرمالین از گروه عصاره با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیش تر بود ($P < 0.01$) و در سایر زمان‌ها اثر کمتری داشت ($P < 0.05$). اثر بی دردی آسپیرین با دوز ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در تمام زمان‌ها به جز صفر تا ۵ دقیقه به طور معنی داری کمتر از عصاره با دوز فوق بود ($P < 0.01$) (نمودار شماره ۲).

نمودار ۲- مقایسه اثر بی دردی عصاره پرکوله گشنیز با مرفین و آسپیرین بر حسب زمان در موش سوری با فرمالین



تزریق شد. نالوکسان با دوز ۴ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت زیر جلدی ۵ دقیقه قبل از تزریق عصاره تزریق شد.^(۸)

برای بررسی اثر بی دردی گیاه گشنیز دو آزمون TF با مبنای فیزیکی ایجاد درد (حرارتی)^(۱۲،۸) و آزمون فرمالین با مبنای شیمیایی ایجاد درد (محلول فرمالین) استفاده شد.

در آزمون فرمالین ۲۵ میکرولیتر فرمالین ۰/۵ درصد به عنوان عامل ایجادکننده درد به صورت زیرجلدی به کف پای راست حیوان تزریق و پاسخ در برابر درد در محدوده زمانی ۳۰ دقیقه، در فواصل زمانی ۵ دقیقه‌ای ثبت شد.^(۱۳ و ۱۴ و ۱۵)

در آزمون TF شدت نور روی ۱۰ (۹۹ دستگاه) تنظیم شد و شاخص بی دردی با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد:

$$\frac{Test\ Latency - Control\ Latency}{Cutoff\ (10\ sec) - Control\ Latency} \times 100$$

Latency فاصله زمانی از لحظه تابش اشعه گرم‌زای دستگاه تا جمع کردن و گریز دم حیوان از مسیر تابش و Cut off حداکثر مجاز تابش اشعه گرم‌زای به دم موش (۱۰ ثانیه) در نظر گرفته شد.^(۱۳،۸)

در هر سری از آزمایش‌ها، اثر مقادیر مختلف به صورت میانگین در هفت موش ثبت شد. جهت تعیین وجود اختلاف معنی‌دار میان گروه‌های دریافت کننده دوزهای متفاوت عصاره، حامل، مرفین و ASA از آنالیز واریانس ANOVA و به دنبال آن روش Newman Keuls استفاده شد. اختلاف با $P < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شده است.^(۱۳،۸)

* یافته‌ها :

دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیش ترین اثر بی دردی را ایجاد نمود که در تمام زمان‌ها به جز صفر تا ۵ و ۱۰ تا ۱۵ دقیقه آزمون فرمالین، با گروه شاهد اختلاف معنی‌دار نشان داد ($P < 0.01$) (نمودار شماره ۱).

* بحث و نتیجه گیری :

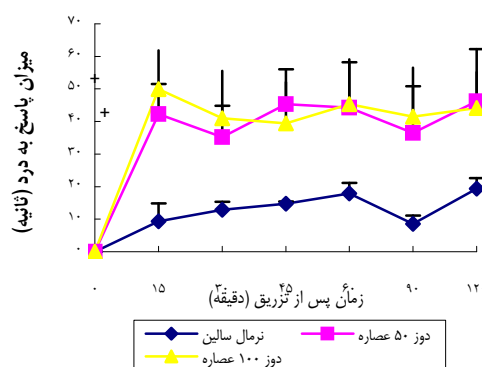
نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره پرکوله میوه گیاه گشنیز قادر است با مقادیر مختلف اثرات بی دردی متفاوتی را ایجاد کند. دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به عنوان مؤثرترین دوز انتخاب گردید. به نظر می رسد این مقدار از عصاره قادر به ایجاد غلظت خونی کافی برای ایجاد اثرات بی دردی باشد. (۱۶) مقایسه اثر بی دردی دو عصاره پرکوله و سوکسله با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم نشان داد که اثرات عصاره پرکوله از عصاره سوکسله بهتر است، اما اختلاف معنی داری به جز در زمان ۲۵ تا ۳۰ دقیقه مشاهده نشد. با توجه به این یافته به نظر می رسد که قسمت اعظم مواد مؤثر ضد درد گیاه به حرارت حساس نبوده و تخریب نمی شود و از طرفی مواد مؤثر ضد درد بدون حرارت هم استخراج می شوند و این احتمال که بعضی از مواد مؤثر طولانی اثر به علت حرارت تخریب شوند وجود دارد و یافته های این تحقیق با تحقیقات قبلی همخوانی دارد. (۸)

مقایسه مؤثرترین دوز از گیاه گشنیز (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) با اسپرین (۳۰۰ میلی گرم)، کاهش دهنده درد در مرحله دوم، (۱۳) نشان داد که عصاره این گیاه در تمام زمان ها به جز صفر تا ۵ دقیقه اثر بی دردی بیش تری نسبت به اسپرین در آزمون فرمالین نشان داده و دارای اختلاف معنی دار است.

درد ایجاد شده در آزمایش فرمالین دارای دو مرحله مشخص است. مرحله اول احتمالاً نتیجه تحریک مستقیم گیرنده های درد در پنجه پای حیوان است، در حالی که در مرحله دوم، درد تا حد زیادی ناشی از فرآیند التهاب است. (۱۳ و ۱۴) لذا به نظر می رسد که عصاره گیاه دارای اثر ضد التهابی قابل توجهی باشد. (۹) همچنین آزمون فرمالین برای بررسی مکانیسم درد و مواد ضد درد نیز بسیار مفید

دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم از عصاره پرکوله قادر به ایجاد اثر بی دردی معنی دار در آزمون TF بود ($p < 0.01$) (نمودار شماره ۳).

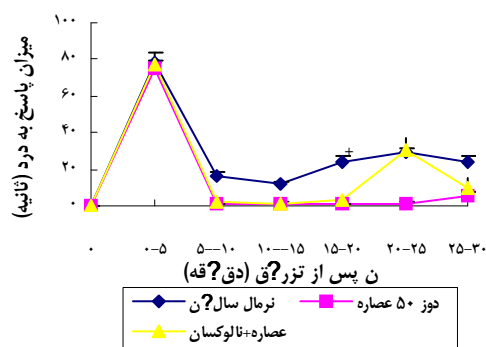
نمودار ۳- مقایسه شاخص بی دردی مقادیر مختلف عصاره پرکوله گشنیز بر حسب زمان در موش سوری با روش TF



اثر بی دردی دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم از عصاره در دقیقه ۳۰، کمتر از اسپرین ۳۰۰ و مرفین ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم بود ($p < 0.01$) و در سایر زمان های آزمون TF اثر بی دردی در حد اسپرین و مرفین داشت.

درمان قبلی حیوان ها با ۴ میلی گرم بر کیلوگرم نالوکسان تأثیر معنی داری بر اثر بی دردی عصاره با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در آزمون TF نداشت، ولی در آزمون فرمالین اثر بی دردی عصاره در دقیقه ۲۰ تا ۲۵ افزایش یافت ($p < 0.01$) (نمودار شماره ۴).

نمودار ۴- مقایسه اثر بی دردی عصاره پرکوله گشنیز در حضور نالوکسان بر حسب زمان در موش سوری با آزمون فرمالین



تسکین دهنده درد نیاز به انجام مطالعه های
بیش تر دارد.

* سپاسگزاری :

از همکاری آقای وفازاده و خانم سیف الدینی در
تهیه مقاله قدردانی می شود.

* مراجع :

1. Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of the non steroidal anti inflammatory drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 33: 435-65
2. Elisabetsky E, Castilhos Z C. Plants used as analgesics by Amazonian caboclos as a basis for selecting plants for investigation. *Int J Crude Drug Res* 1990; 28(4): 309-20
3. Hosseinzadeh H, Younesi HM. Antinociceptive an anti-inflammatory effects of crocus sativus L stigma and petal extracts in mice. *Pharmacol* 2002; 2(1): 7
۴. آئینه‌چی یعقوب، مفردات پزشکی و گیاهان داروئی ایران. تهران، چاپ دوم، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۰، ۱۰۴۸
۵. زرگری ع. گیاهان دارویی. تهران، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۶۵، ۵۹۰-۵۸۷
۶. شیبوعی ا. درمان گیاهی. چاپ سوم، مشهد، نشر نیکا، بهار ۱۳۷۵، ۲۶۲
7. Calixto JB, Beirith A, Ferreira J, Santos AR, Cechinel Filho V, Yunes RA. Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phytother Res* 2000; 14: 401-18
۸. حیدری م ر، شریفی فر ف و همکاران. بررسی اثر ضددردی و اولسروژنیک عصاره متانولی ناخنک. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۸۰، دوره ۸، شماره ۴، ۲۱۰-۱۹

است. داروهایی مانند ضددردهای مخدر که اغلب به طور مرکزی عمل می‌کنند، هر دو مرحله درد ایجاد شده توسط فرمالین را مهار می‌کنند.^(۱۴۹)

مقایسه اثر بی دردی دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره با مرفین (کاهش دهنده درد در مرحله اول و دوم)،^(۱۷۹) نشان گر اثر بی دردی بارزتر عصاره در فواصل ۱۵ تا ۲۵ دقیقه پس از تزریق عصاره در روش فرمالین است. در آزمون TF نیز مقایسه اثر بی دردی دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره پرکوله با آسپرین و مرفین نشان داد که این دوز عصاره در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق عصاره اثر بی دردی کمتری نسبت به آسپرین و مرفین ایجاد نموده است.

همچنین به منظور آگاهی از چگونگی اثر عصاره در تخفیف درد، یک آزمایش با استفاده از نالوکسان صورت گرفت که ابتدا با تزریق نالوکسان گیرنده‌های اپیوئیدی بلوک شد و پس از تزریق عصاره، اثر بی دردی با گروه عصاره به تنهایی مقایسه شد که در تمامی زمان ها به جز ۲۰ تا ۲۵ دقیقه در آزمون فرمالین اختلاف معنی‌دار وجود نداشت و این نتیجه به دست آمد که تأثیر ماده بی دردی موجود در این گیاه از طریق گیرنده‌های اپیوئیدی اعمال نمی‌شود و وجود اختلاف معنی‌دار در زمان ۲۰ تا ۲۵ دقیقه در آزمون که مرحله انتهایی است، احتمال دخالت گیرنده‌های اپیوئیدی را در مرحله التهابی مطرح می‌نماید. نتایج حاصل از روش TF نیز این اثر را تأیید می‌کند که برای اظهار نظر دقیق‌تر به مطالعه های بیش تری نیاز است.^(۹) در بررسی منابع اطلاعاتی مقاله‌ای در مورد اثر بی درد میوه گیاه گشنیز یافت نشد تا یافته‌های این تحقیق با آن مقایسه شود.

در خاتمه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که عصاره گشنیز می‌تواند به عنوان یک داروی ضد درد مطرح باشد، البته استفاده از آن به عنوان یک داروی

13. Heidari M R, Khalili F, Ghazi Khansari M, Hashemi B, Zarrindast M R. Effect of picrotoxin on antinociception in the formalin test. *J Pharmacol Toxicol* 1996; 313-16
14. Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R. Modified formalin test, characteristic biphasic pain response. *Pain* 1989; 38: 347-52
15. Tjolsen A, Berge OC, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test an evaluation of the method. *Pain* 1992; 51(1): 5-17
۱۶. حسن زاده خیاط محمد. بیوفارماسی و کینتیک داروها. مشهد، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳۷۱، ۲۴۰
17. Basbaum A I, Fields L. Endogenous pain controled system brain stem spinal pathway and endorfin circuitry. *Ann Rev Neuroscience* 1984; 369-78
۹. احمدیانی ا، سمنانیان س، فریدونی م. مهار درد حاد و مزمن با عصاره الکلی ریزوم گیاه آقطی در موش صحرایی. *مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران*، ۱۳۷۲، دوره ۱، شماره ۲، ۱۲۷-۱۳۳
10. Martinez Vazquez M, Ramirez Apan TO, Lastro AL, Bye R. A comparative study of the analgesic and anti inflammatory activities of pectolinarin isolated from *cirsium subcoriaceum* and linarin isolated from *Buddleia cordata*. *Planta Medica* 1998, 64(2): 134-7
۱۱. صمصام شریعت س ه. عصاره گیری و استخراج مواد مؤثره گیاهان دارویی و روش های شناسایی و ارزشیابی آنها. انتشارات مانی، ۱۳۷۱، ۲۱-۱۰
۱۲. واعظ مهدوی م ر. دیباچه ای بر روش شناسایی مطالعات و پژوهش های درد. چاپ اول، تهران، چاپ انتشارات دانشگاه شاهد، ۱۳۷۴، ۴-۴۱