فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۵، شماره ۲، پائیز و زمستان ۸۰

بررسی اثر ضد دردی گل و برگ بابونه *(Tanacetum parthenium)* به وسیله آزمون فرمالین بر روی موش سوری

مسعود فریدونی ، لیلا اعتمادی ، اعظم بروک

دانشگاه فردوسی مشهد ، دانشکده علوم پایه ، گروه زیست شناسی

چکیده

در تحقیق حاضر به منظور بررسی اثر احتمالی ضد درد گیاه بابونه کبیر *(Tanacetum parthenium)* عصاره‌های آبی‌برگ با ٤٠٪ رطوبت و گل با ٤٤/٦٪ رطوبت مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی درد مزمن از آزمون فرمالین استفاده گردید. در این آزمون از سدیم سالیسیلات SS (i.p.) ۲۰۰ mg/kg برای کنترل مثبت استفاده شد و اثر عصاره‌های آبی برگ و گل هر یک به طور جداگانه تحت دوزهای (i.p.) mg/kg (۵۰ ، ۲۵ و ۱۰) مورد ارزیابی قرار گرفت. SS فقط در مرحله دوم آزمون فرمالین به عنوان کاهنده درد موفق عمل نمود اما هر یک از عصاره‌ها (گل و برگ به تفکیک) علاوه بر اینکه در کاهش درد مرحله دوم عملکردی مشابه SS داشتند، در مرحله اول نیز مؤثرتر از SS عمل نمودند ($P<0/01$). این موارد حتی در مورد کمترین دوز به کار گرفته شده از هر دو نوع عصاره نیز صدق نمود ($P<0/01$). حداقل دوز کشنده (MLD) عصاره‌ها حدود ٤۰۰۰ mg/kg برای گل و ۳۰۰۰ mg/kg برای برگ به دست آمد.

گزارش‌های علمی برای عصاره همانند سدیم سالیسیلات اثر مهار کننده سنتز پروستاگلاندین‌ها را قائل شده‌اند. بنابراین با توجه به اثر ضد دردی عصاره گیاه در فاز اول و فقدان آن در مورد SS علاوه بر احتمال درگیری مکانیسم مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها در کاهش درد توسط عصاره، دخالت سایر انواع مکانیسم‌های بی‌دردی در مورد نحوه عملکرد عصاره نیز محتمل می‌باشد. به دلیل عملکرد ضد دردی عصاره در فاز نوروژنیک، علاوه بر اثرات محیطی، این احتمال وجود دارد که عصاره بر روی سیستم اعصاب مرکزی نیز مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی : بابونه کبیر ، موش سوری ، آزمون فرمالین ، گیاهان دارویی، اثرات ضد دردی.

مقدمه

با روشن شدن عوارض جانبی و آثار زیان‌بخش شدید داروهای شیمیایی، مسئله بازگشت به استفاده از داروهای گیاهی و طبیعی مورد توجه واقع شد و به جای استفاده از یک ماده خالص جدا شده از گیاه استفاده از عصاره‌های تام گیاه مد نظر گرفته شد [۷]. جستجو برای یافتن ترکیبات جدید ضد درد از دهه ۱۹۶۰ در دنیا شروع شده است. چراکه داروهای موجود هنوز طیف وسیعی از اثرات ناخواسته را در بر دارند که گاهی به نسل‌های بعد هم منتقل

می‌شود. از طرفی از دید تجارت بین‌المللی میلیاردها دلار ارزش اقتصادی به دنبال دارند. عقیده بر این است که اغلب ترکیبات طبیعی و بخصوص گیاهان طبی می‌توانند منبع یافتن ترکیبات جدید باشند. چرا که برخی ترکیبات مشهور دارویی فعلی مثل آسپرین، آتروپین، مرفین و کوکائین از گیاهانی که به عنوان ضد درد استفاده می‌شده‌اند، به دست آمده است [۱۵]. در همین راستا پژوهش حاضر به منظور اثبات خاصیت ضد دردی گیاه بابونه کبیر به عنوان گیاهی که در گذشته برای درمان ناراحتی‌های متعددی از جمله فشار خون، اسپاسم، میگرن، تب، ضعف اعصاب [۱۳ ، ۹ ، ۳، ۲ ، ۱] و دافع التهاب و ورم به کار می‌رفته انجام گردیده است [۱۵ ، ۹ ، ۸ ، ۳].

مواد و روش‌ها

حیوان : در تمام آزمایشات انجام شده از موش‌های سوری نر نژاد NMRI در محدوده وزن ۲۰±۲ mg/kg استفاده شد. موش‌ها در شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری و از غذای فشرده ساخت شرکت جوانه خراسان و از آب معمولی شهر تغذیه شدند. برای هر گروه آزمایش تعداد حداقل ٦ موش استفاده گردید.

گیاه : گیاه بابونه کبیر در اواخر خردادماه در زمان گل‌دهی از منطقه شمال شرق خراسان جمع‌آوری و مورد تأیید هر باریوم دانشگاه فردوسی مشهد قرار گرفت (شمار شناسایی و نگهداری درهر باریوم ۱٦۲).

روش عصاره گیری و تعیین میزان رطوبت : اجزاء مورد نظر گیاه (گل‌ها و برگ‌ها) پس از جدا سازی و خشک کردن در سایه، به قطعات کوچک خرد شده و هر بخش به نسبت وزنی ـ حجمی ۱/۱۰۰ با آب گرم (زیر نقطه جوش) مخلوط می‌شود. سپس در حمام آب گرم زیر نقطه جوش به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه خیسانده می‌شود. پس از صاف کردن محلول مورد نظر، آن را مجددا در حمام آب گرم زیر نقطه جوش قرار داده تا آب اضافی آن تبخیر و نهایتا عصاره عسل مانند به دست آید. برای تعیین میزان رطوبت مقدار مشخصی از عصاره عسلی با ترازو توزین شده و در اتو ۳۸ درجه سانتیگراد قرار می‌گیرد. پس از اینکه عصاره آب خود را به طور کامل از دست داده و خشک شد، دوباره وزن شده و با توجه به اختلاف وزن که نمودار میزان رطوبت عصاره است، درصد رطوبت نسبت به وزن اولیه به دست می‌آید.

تعیین محدوده دوز قابل تحمل : برای تعیین حداقل و حداکثر دوز کشنده هر یک از عصاره‌های آبی گل و برگ، عصاره‌ها به صورت دوزهای افزایش یابنده (به ترتیب ۸۰۰۰mg/kg، ٤۰۰۰ ، ۳۰۰۰ ، ۱۰۰۰ ، ۵۰۰) به گروه‌های دارای ٤ تا ٦ سوری تزریق شده و با بررسی تعداد مرگ و میر پس از ۷۲ ساعت به تفکیک تعیین گردید.

چگونگی بررسی اثر ضد دردی

الف) مطالعه اثر عصاره بر درد مزمن : به این منظور از آزمون فرمالین که برای مطالعه دردهای مزمن حساس به عوامل ضد درد فعال محیطی و همچنین مرکزی به کار می‌رود، استفاده شد [۱٤ ، ۱۰]. به این ترتیب ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش مقدار ۱/۱۰۰۰ گرم عصاره به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن حیوان، به صورت داخل صفاقی (i.p.) به حیوان تزریق شده و بلافاصله حیوان را برای انطباق با محیط در جعبه شفاف مشاهده (به ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ cm) قرار گرفت. پس از نیم ساعت ۰/۰۲ ml فرمالین ۲/۵٪ به زیر پوست کف پای حیوان تزریق گردید و پاسخ‌های رفتاری ناشی از درد حیوان در فواصل زمانی ۱۵ ثانیه‌ای به مدت ۵۰ دقیقه ثبت شد [۱٦]. (فاز اول ۵ دقیقه پس از تزریق فرمالین و فاز دوم از دقیقه ۱٦ تا ٤۵). آزمون ذکر شده برای دوزهای مختلف هر دو عصاره انجام گردید.

ب) کنترل مثبت : سدیم سالیسیلات (شرکت مرک) که در تخفیف درد التهابی در موش سوری مؤثر است، تحت دوز ۲۰۰ mg/kg (i.p.) تهیه و به موش‌ها تزریق شد [۲۳ ، ۱۷]. پس از گذشت نیم ساعت تست فرمالین به طریق فوق الذکر انجام و مشاهدات ثبت گردید.

ارزیابی آماری : نتایج یافته‌ها مورد تجزیه و تحلیل ANOVA یک طرفه قرار گرفته و میانگین با استفاده از آزمون Tukey Kramer مقایسه شدند. P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفته شده و داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین (SEM) بیان گردیده است.

نتایج

۱- تعیین میزان رطوبت

میزان رطوبت هر یک از عصاره‌ها پس از رطوبت سنجی ٤٤/٦٪ برای گل و ٤٠٪ برای برگ مشخص شد و دوزبندی‌ها تا پایان آزمایشات با همین عصاره‌ها صورت گرفت.

۲- تعیین میزان رطوبت

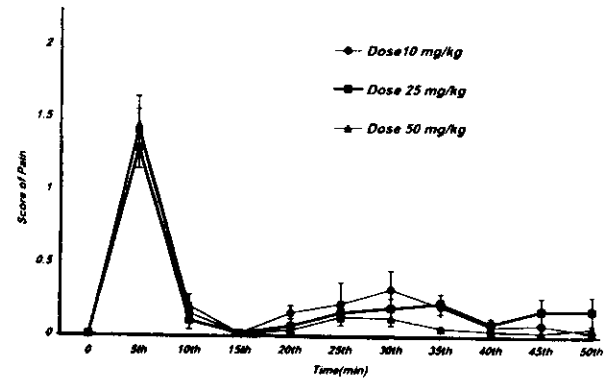
نظر به یافته‌های مربوط به تعیین حداقل و حداکثر دوز قابل تحمل عصاره های آبی و گل و برگ مشخص می‌شود که حداقل دوز کشنده برای عصاره گل نزدیک ٤۰۰۰mg/kg و برای برگ نزدیک ۳۰۰۰mg/kg و حداکثر دوز کشنده برای هر دوعصاره حدود ۸۰۰۰mg/kg می‌باشد. ضمنا مشاهده رفتارهای حیوان از دوز ۵۰۰ mg/kg (i.p.) به بالا وجود حالت‌های دل‌پیچه (Writhing) (بروز درد در ناحیه شکمی جانور) و همچنین خواب آلودگی تقریبا از دقیقه ۱۵ به بعد در حیوان را تأیید می‌کند.

جدول ۱- عملکرد عصاره‌های آبی برگ و گل بابونه کبیر *(T.p) Tanacetum parthenium* ، سدیم سالیسیلات SS ، (i.p.) ، در فاز اول (دقیقه ۵) و فاز دوم (دقیقه ۳۰) در کاهش درد ناشی از فرمالین.

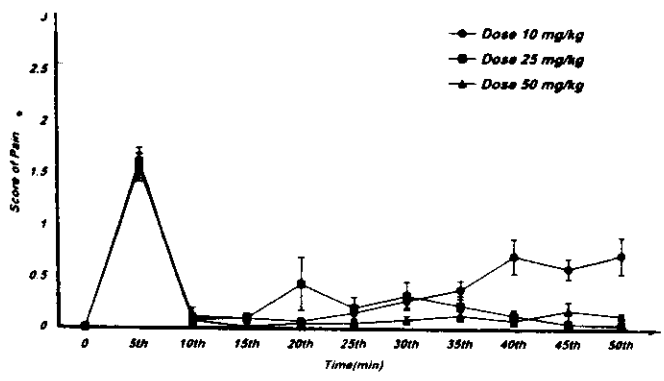
گروه n = ٦	غلظت mg/kg	فاز اول		فاز دوم	
		میانگین نسبی درد	درصد مهار	میانگین نسبی درد	درصد مهار
آب مقطر	-	۲/٤٤±۰/۰۷	-	۲/۰۵±۰/۱۱	-
سالیسیلات سدیم (SS)	۲۰۰	۲/۳۲±۰/۰٦	٤/۹۱	۰/۸۹±۰/۲٤★★	٥٦/٥٨
عصاره گل *(T.P)*	۱۰	۱/٤±۰/۱۵★★	٤۲/٦۲	۰/۳±۰/۱۳★★	۸۵/۳٦
	۲۵	۱/۲۸±۰/۱٤★★	٤۷/۵٤	۰/۱۷±۰/۰۷★★	۹۱/۷۵
	۵۰	۱/٤٤±۰/۱۲★	٤۰/۹۸	۰/۱۰±۰/۰۵★★	۹۵/۱۲
عصاره برگ *(T.P)*	۱۰	۱/۵۵±۰/۱٤★★	۳٦/۲۱	۰/۲۵±۰/۰۷★	۸۷/۸۰
	۲۵	۱/٦۱±۰/۱۳★★	۳۳/۷٤	۰/۳±۰/۱٤★★	۸۵/۳٦
	۵۰	۱/۵٦±۰/۱۲★★	۳۵/۸۰	۰/۰٦±۰/۰٤★★	۹۷/۰۷

★★ P<0.001 , ★ P<01/0

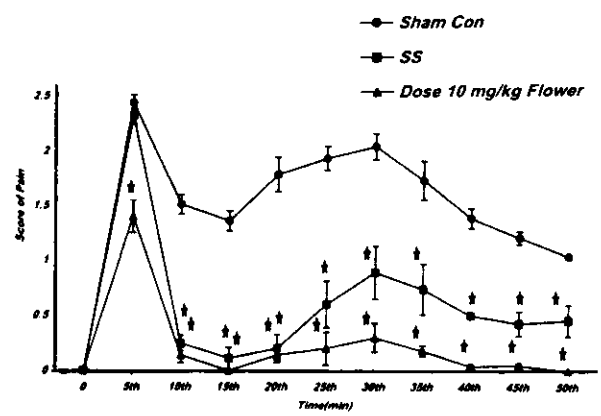
- بررسی‌های آماری مشخص می‌سازند که در فاز اول تست فرمالین عملکرد هر سه دوز هر کدام از عصاره‌های گل و برگ در کاهش درد با اختلاف معنی‌داری از SS بهتر بوده است. همچنین در فاز دوم با وجود کمتر بودن دوزهای به کار گرفته شده از دو عصاره نسبت به SS عملکرد آنها در کاهش درد از نظر آماری یکسان است.



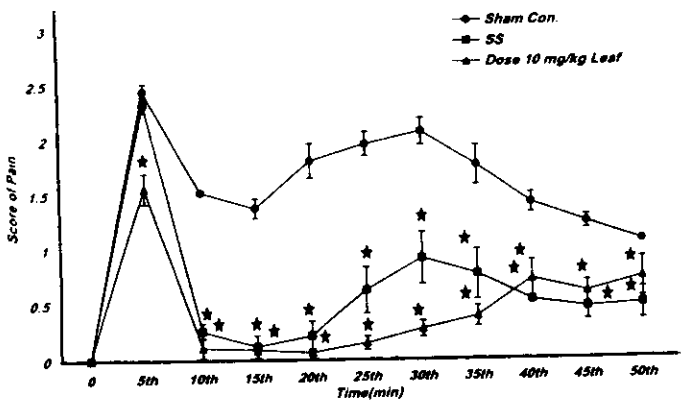
نمودار ۱- مقایسه عملکرد سه دوز mg/kg ۵۰ و ۲۵ و ۱۰ عصاره آبی گل در کاهش درد با یکدیگر که پس از ارزیابی آماری مشخص شد که هر سه فاقد اختلاف معنی‌دار باهم می‌باشند (P>۰/۰۵).



نمودار ۲- مقایسه عملکرد سه دوز mg/kg ۵۰ و ۲۵ و ۱۰ عصاره آبی برگ در کاهش درد با یکدیگر که پس از ارزیابی آماری مشخص شد که هر سه فاقد اختلاف معنی‌دار با هم می‌باشند (P>۰/۰۵).



نمودار ۳- بررسی تأثیر تجویز (T.P) ۱۰mg/kg (i.p.) عصاره گل و SS ۲۰۰ mg/kg (i.p.) بر کاهش درد در هر دو مرحله تست فرمالین عصاره در هر دو فاز و SS تنها در فاز دوم در کاهش درد اختلاف آماری نشان می‌دهند (P<۰/۰۰۱*).



نمودار ٤- بررسی تأثیر تجویز (T.P) ۱۰mg/kg (i.p.) عصاره برگ و SS ۲۰۰ mg/kg (i.p.) بر کاهش درد در هر دو مرحله تست فرمالین، عصاره در هر دو فاز و SS تنها در فاز دوم در کاهش درد اختلاف آماری معنی‌دار نشان می‌دهند (P<۰/۰۰۱*).

۳- بررسی اثر ضد دردی عصاره‌ها

همچنین در بررسی درد القاء شده با فرمالین مشاهده گردید که هر سه دوز به کار گرفته شده، هر دو عصاره mg/kg (۵۰ و ۲۵ ، ۱۰) در کاهش درد هر دو مرحله آزمون فرمالین به تفکیک مؤثر بوده‌اند ($P<0/001$) و در مقایسه‌های آماری عملکرد این سه دوز با هم فاقد اختلاف معنی‌دار بوده است (NS). بنابراین عملکرد ضددردی به شکل وابسته به دوز در محدودهٔ مورد آزمایش برای هر یک از دو عصاره مشاهده نگردید (نمودارهای ۱ و ۲).

تجویز سدیم سالیسیلات SS mg/kg (i.p.) ۲۰۰ به خوبی در مرحله دوم آزمون فرمالین اثر ضد دردی نشان داده ($P<0/001$) اما در مرحله اول (مرحله نوروژنیک)، در کاهش درد توفیقی نداشت (NS) (نمودارهای ۳ و ٤). بنابراین در مجموع اثر بی‌دردی هر سه دوز mg/kg (i.p.) (۵۰ و ۲۵ ، ۱۰) عصاره‌های گل و برگ در کاهش درد ناشی از تست فرمالین از اثر بی‌دردی سدیم سالیسیلات قوی‌تر بوده است (نمودارهای ۳ و ٤).

بحث

آزمون فرمالین دارای دو مرحله مشخص درد می‌باشد [۱٤ و ۱۰]. مرحله اول که فورا پس از تزریق زیر جلدی به کف پای حیوان شروع شده و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه ادامه دارد و پس از آن درد تخفیف می‌یابد. این مرحله ممکن است در اثر تحریک مستقیم گیرنده‌های درد احتمالا نوع C رخ بدهد [٤]. در نتیجه این مرحله به فاز نوروژنیک شهرت دارد [۱٤]. مرحله دوم درد با شدت قابل ملاحظه‌ای تقریبا ۱۵ دقیقه بعد از تزریق فرمالین بروز می‌کند و تا حدود یک ساعت ادامه می‌یابد که احتمالا قسمتی از آن ناشی از رهایش میانجی‌های التهابی محیطی در محل ایجاد درد که در مورد بروز این سری از واکنش‌ها حضور موادی نظیر هیستامین، پروستاگلاندین‌ها و سایر اتاکوئیدها مثل برادی‌کینین اثبات شده است و بخشی دیگر در اثر حساس شدن نورون‌های مرکزی مربوط به درد در مرحله اول آزمون فرمالین است [۱٦]. مصرف داروهای ضد درد و ضد التهابی چون آسپرین، مفنامیک اسید، سالیسیلات سدیم که اثر ضد درد و ضدالتهابی خود را به طور محیطی اعمال می‌کنند، نیز دلیل دیگری مبنی بر حضور ترکیبی همانند پروستاگلاندین‌ها در واکنش‌های التهابی است چرا که این داروها احتمالا عمده‌ترین اثر خود را از طریق مهار بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها اعمال می‌نمایند [۵].

مطابق با نتایج به دست آمده عصاره آبی (برگ و گل) توانایی قابل ملاحظه‌ای در تخفیف درد در هر دو مرحله آزمون فرمالین دارد (جدول ۱-۳ و نمودارهای ٤ و ۳). ضمن اینکه مشاهده می‌شود که در مرحله اول آزمون هر دو عصاره برگ و گل با اختلاف معنی‌داری در کاهش درد مؤثرتر از SS بوده‌اند ($P<0/01$). مطابق با این نتایج احتمالا می‌توان پیشنهاد کرد که عصاره هر دو بخش گیاه (برگ و گل) می‌توانند در کاهش درد از تأثیر مرکزی برخوردار باشند. همچنین با توجه به گزارش‌هایی مبنی بر اثر ضدالتهابی عصاره گیاه [۲۵]، احتمالا اثر ضد دردی ترکیبات عصاره می‌توانند به طور محیطی نیز اعمال شده باشد.

کمترین غلظت به کار رفته هر دو عصاره برگ و گل mg/kg (i.p.) ۱۰ در مقایسه با SS علاوه بر اینکه دارای قدرت قابل ملاحظه‌ای در کاهش درد اولین مرحله تست فرمالین بوده‌اند، در مرحله دوم نیز به تفکیک اثر خوبی در تخفیف درد نشان داده‌اند (جدول ۱-۳)، مشاهده می‌شود عملکرد هر دو عصاره در غالب دقایق این مرحله از نظر آماری مشابه تأثیر SS می‌باشد اما از آنجا که غلظت ماده یا مواد مؤثر عصاره در دوز مذکور بسیار کمتر از غلظت SS

است، لذا اثر ضد دردی عصاره‌ها در مرحله دوم آزمون فوق‌العاده قوی‌تر از SS ارزیابی می‌شود.

وجود گزارش‌هایی مبنی بر فعالیت مهار کننده بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها در عصاره آبی گیاه [۲۲، ۱۲، ۵] عملکردی نظیر سدیم سالیسیلات را در مهار درد مرحله دوم آزمون فرمالین محتمل می‌سازید. به علاوه با توجه به نتایج، کاهش درد توسط هر دو عصاره در مرحله اول آزمون فرمالین ($P<0/001$) دخالت مکانیسمی متفاوت از مهار بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها را محتمل ساخته، همچنین احتمال تأثیر مرکزی را به ویژه در این مرحله تشدید می‌سازد. حضور یک مهار کننده هیستامین در گیاه گزارش گردیده است که توانایی پیوند با Anti-IgE را داشته و به این ترتیب از رهاسازی اسید آرشیدونیک جلوگیری می‌نماید [۲۰]. بنابراین علاوه بر سه ترکیب (Parthenolide)، (Michefuscalide)، (Chrysantil acetat) موجود در عصاره گیاه از تولید اسید آرشیدونیک ممانعت می‌نمایند [۲۱]. عصاره از طریق این مهار کننده نیز می‌تواند بر رهاسازی اسید آرشیدونیک تأثیر گذاشته و از سنتز پروستاگلاندین‌ها جلوگیری نماید که خود دلیل دیگری در تأیید احتمال عملکرد ضد دردی و ضد التهابی عصاره می‌باشد.

چون تأثیر سه دوز (i.p.) mg/kg (۵۰ و ۲۵، ۱۰) هر یک از عصاره‌ها (برگ و گل) در کاهش درد در مقایسه با یکدیگر فاقد اختلاف معنی‌دار بوده‌اند (جدول ۱-۳)، می‌توان گفت احتمالا اثر عصاره‌ها حداقل در محدوده به کار گرفته شده وابسته به دوز نبوده است.

برای انجام این سری آزمایش‌ها نخستین دوزهای مورد آزمایش (برای برگ و گل جداگانه) دوزهای (i.p.) mg/kg (۱۰۰۰ و ۵۰۰) بوده‌اند که توانایی قابل ملاحظه‌ای در تخفیف درد القاء شده با فرمالین نیز از خود نشان داده‌اند. لذا انگیزه ادامه تحقیق را فراهم نمودند اما از آنجا که این دوزها دارای اثرات جانبی مثل بروز درد در ناحیه شکم، انداکی بعد از تزریق (i.p.) دارو (به دلیل بروز پدیده رایتینگ «Writhing») و بروز خواب آلودگی بوده‌اند، اثر آنها در کاهش درد نمی‌تواند قابل استفاده باشد. با کاهش غلظت عصاره از شدت عوارض جانبی کاسته شده در دوزهای mg/kg (۵۰ و ۲۵، ۱۰) دیگر چنین عارضه‌ای مشهود نیست. بنابراین می‌توان حضور ترکیباتی را در عصاره‌ها پیشنهاد کرد که یکی از عوارض جانبی آنها بروز درد ناحیه شکمی بوده است و احتمالا با کاهش دوز عصاره‌ها از غلظت مؤثر این عامل یا عوامل تحریک کننده کاسته می‌شود. از آنجا که اثرات درمانی عصاره‌ها با کاهش دوز اختلاف آماری را نشان نمی‌دهد، این احتمال وجود دارد که در دوز mg/kg ۱۰ غلظت یا عملکرد عصاره‌ها در کاهش درد در حداکثر خود قرار داشته باشد. همچنین احتمال می‌رود که عامل یا عوامل محرک با سایر ترکیبات عصاره که در تخفیف درد مؤثر هستند، دارای اثر رقابتی نباشند. زیرا کاهش درد ناشی از آزمون فرمالین برای دوزهای mg/kg (۵۰۰ و ۱۰۰۰) دارای عوارض جانبی با دوزهای mg/kg (۵۰ و ۲۵، ۱۰) که فاقد عوارض جانبی است، مشابه و فاقد اختلاف معنی‌دار است ($P<0/05$) (تأثیر دو غلظت mg/kg ۵۰۰ و ۱۰۰۰ به تفکیک در گروه‌های دارای ٤ تا ٦ موش مورد بررسی و ارزیابی آماری قرار گرفت).

شواهدی نیز وجود دارد که اثر عصاره را در کاهش درد تا حدودی مشابه آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونرژیک می‌داند [٢٤] که البته میزان این تأثیر و تشابه با میزان ژرماکرانولید (Germacranolide) و پارتنولید (Parthenolide) موجود در عصاره وابسته است [۲۰]. بنابراین احتمال می‌رود که بخشی از عملکرد ضد دردی عصاره از طریق سیستم سروتونرژیک اعمال شود. همینطور احتمالا علت بروز خواب آلودگی در حیوانات مورد

آزمایش را که تقریبا ۱۵ دقیقه پس از تزریق عصاره با غلظت بالا عارض می‌شود، می‌توان به واسطه این تأثیر مشابه سروتونین توجیه کرد. چرا که سروتونین علاوه بر اینکه به عنوان مهار کننده مسیرهای عصبی درد در نخاع عمل می‌کند، احتمالا می‌تواند در نواحی بالاتر دستگاه عصبی اثر گذاشته و حتی ایجاد خواب نماید [۲۳].

عصاره دارای قابلیت تحریک ترشح استیل کولین از دیواره عروق می‌باشد [۱۸ ، ۱۱]. از آنجا که استیل کولین به عنوان یکی از مواد شیمیایی مؤثر در ایجاد درد شیمیایی شناخته شده، این مطلب که تأثیر استیل کولین تولید شده روی کاهش درد توسط عصاره برگ و گل نقش مهاری یا تحریک کننده دارد،قابل بررسی است و شاید عوارض جانبی بروز یافته در حین استفاده از دوزهای mg/kg ۵۰۰ و ۱۰۰۰ را بتوان در رابطه با این عامل دانست.

مطابق گزارش‌ها لاکتون به دست آمده از گیاه حاوی ترکیباتی نظیر پارتنولید و اپوکسی آرتمورین (Epoxyartemurin) می‌باشد که این ترکیبات دارای اثر ممانعت کننده روی ساخت گروهی از عوامل حاصل از تولید اسید آراشیدونیک یعنی ترومبوکسان B_2 (TXB_2) و لوکوترین (LTB_4) می‌باشند [۲۲]. بنابراین باز هم احتمال تأثیر ضد دردی محیطی گیاه تأیید می‌گردد.

حداقل دوز کشنده (MLD) برای عصاره گل حدود mg/kg ۴۰۰۰ و برای برگ حدود mg/kg ۳۰۰۰ تعیین شده و احتمالا LD50 عصاره آبی مورد نظر برای گل و برگ بین دوزهای mg/kg ۵۰۰۰ تا ۸۰۰۰ می‌باشد. لذا نظر به فاصله زیاد بین دوز به کار گرفته شده با حدود تقریبی MLD عصاره‌ها ادامه آزمایش‌ها در مورد مواد بالقوه مؤثر ضد درد و ضد التهاب این گیاه مطلوب به نظر می‌رسد. همچنین بررسی و جداسازی ترکیبات مؤثره گیاه بعد از روشن شدن مکانیسم یا مکانیسم‌های احتمالی در بروز بی‌دردی و مطالعه مکانیسم هر یک از این ترکیبات روی درد برای تحقیقات بعدی مفید می‌باشد. از آنجا که اثر ضد دردی تمام دوزهای عصاره مورد آزمایش با یکدیگر فاقد اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشند، لذا غلظت‌های کمتر از حداقل دوز به کار رفته (۱۰ mg/kg) برای ادامه تحقیقات پیشنهاد می‌گردد.

نتایج این تحقیق به کار رفتن این گیاه را به عنوان داروی ضد درد و ضد التهاب در کتب طب سنتی مورد تأیید قرار می‌دهد [۹ ، ۸ ، ۳ ، ۲ ، ۱].

با توجه به تمام مطالب گفته شده برخی مکانیسم‌های احتمالی درگیر در بروز بی‌دردی که فعلا مطرح هستند، عبارت از تداخل با سیستم سروتونرژیک، سیستم نورآدرنرژیک و گیرنده‌های α_2، مسیر تولید نیتریک اکساید، سیستم اپیوئیدی، مهار ترشح ماده P، ... می‌باشد که روش مهار هر یک از این سیستم‌ها در بدن جانور به ترتیب اولویت احتمال به کار رفتن این مکانیسم‌ها توسط عصاره با توجه به آنچه تا حدودی در بحث مطرح شده به عنوان تحقیقات بعدی باید مورد بررسی و ارزیابی قرار گیرند.

منابع

[۱] الحسینی الجرجانی، ز. ***ذخیره خوارزمشاهی***، کتاب سوم، جلد اول، انتشارات انجمن آثار ملی، (۱۳۵۲) ۲۰۵.

[۲] امین، غ. ***گیاهان دارویی سنتی ایران***، جلد اول، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، (۱۳۷۰) ۳۵.

[3] زرگری، ع. *گیاهان دارویی*، جلد ۳، انتشارات دانشگاه تهران، (۱۳۶۸) ۱۴۶-۱۴۳.

[4] فریدونی، م. *تحقیقی بر اثرات ضد دردی و ضدالتهابی گیاه آقطی*، دانشگاه شهید بهشتی، (۱۳۷۵) ۹۴-۹۳.

[5] کاتزونگ، پ. (نویسنده)، باقرزاده، م ح.، درخشان، س.، پاک کار، ع.، رفوگران، ر. (مترجم)، *فارماکولوژی پایه و بالینی*، جلد اول، چاپ اول، انتشارات مشهد آب تهران، (۱۳۷۲) ۶۱۵-۵۹۱.

[6] گایتون، آ. (نویسنده)، نیاورانی، ا.ر. (مترجم)، *فیزیولوژی پزشکی*، جلد دوم، ویرایش نهم، نشر طبیب، (۱۳۷۵) ۵۸۸ و ۹۸۵.

[7] معطر، ف. *تاریخچه استفاده از گیاهان دارویی*، دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، (۱۳۷۶) ۵-۳.

[8] منوری، ه. *فلور کامپیوتری گیاهان سمی و دارویی خراسان*، مرکز تحقیقات شهید مطهری، (۱۳۷۴) ۲۲.

[9] میرحیدر، ح. *معارف گیاهی*، جلد ۵، دفتر نشر فرهنگ اسلامی، (۱۳۷۳) ۱۰۲-۹۵.

[10] Atta, A.H., Alkoffi, A. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effect of some Jordanian medicinal plant extract, ***J. Ethnopharmacology,*** 60 (1998) 117-120.

[11] Barbsy, R.W.J., Salan, U., Knight, D.W., Hoult, J.R.S. Feverfew extracts and parthenolide irreversibly inhibit vascular response of the rabbit aorta, ***J. Pharmacy and Pharmacology,*** 44 (1992) 737-740.

[12] Beiar, E. Parthenolide inhibits the contractile responses of rat stomatch fundus to fenfluramine and dextroamphetamine but not serotonin, ***J. Ethnopharmacology,*** 50 (1996) 1-12.

[13] Cao, B.G., Meng, Q.Y., Analgesic and anti-inflamatory effects of *Ranunclus japonicus-extract,* ***J. Planta Medica,*** 58 (1992) 496-499.

[14] Dubuisson, D., Dennis, S.G., The formalin test: A Quantitative study of the analgesic effects of morphine and brain stem stimulation in rats and cats, ***J. Pain,*** 4 (1997) 161-174.

[15] Elisabetsky, E., Amador, T.A., Albuquerque, R.R., Nunes, D.S. and Carvalho, A.C.T. Analgesic activity of *psychotria colorata* (Willd. ExR. And S.) Muell. arg. alkaloids, ***J. Ethnopharmacology,*** 48 (1992) 77-83.

[16] Franklin, B.J., Abbort, F.R. Pentobarbital, Diazepam and Ethanol abolish the interphase diminution of pain in the formalin test, evidence for pain modulation by GABA reseptor, ***J. Pharmacol. Bio. Behav,*** 46 (1993) 661-666.

[17] Gilory, D.W., Taminson, A., Willoughbg, D.A., Differential effects of inhibition of isoformsof cyclooxygenase (cox-1 , cox-2) in chronic inflammation, ***J. Inflamm. Res.,*** 47 (1998) 79-85.

[18] Hav, A.J., Hamburger, M., Hostettmann, K., Hoult, J.R. Toxic inhibition of smooth muscle contractility by plant-drived sesquiterpenes caused by their chemically reactive alphamethylene butyrolactone functions, ***J. Pharmacol.,*** 112 (1994) 9-12.

[19] Hayes, N.A., Forman, I.C. The activity of compound extracted from Feverfew on histamine release from rat mast cells, ***J. Pharmacy. Pharmacol.,*** 39 (1987) 466-470.

[20] Marles, R.J., Kaminski, J., Arnason, J.T., Pazos-sanou, L., Heptinstall, S. et al. A bioassay for inhibition of serotonin applied of bovin platelets, ***J. Nat Product,*** 55 (1992) 1044-1056.

[21] Pugh, W.J., Sambo, K. Prostaglandin synthetase inhibitors in Feverfew, ***J. Pharmacy. Pharmacol.,*** 40 (1989) 743-745.

[22] Sumner, H., Salan, U. Inhibition of 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase in leukocytes by Feverfew, Involvment of sesquiterpene lactones and other components,

J. Biochemical Pharmacol., 43 (1992) 220-231.

[23] Tancheva, L., Stoytchev, T., Rangelona, D. Interaction of dexamethasone with acetyl salycilic acid in mice, ***J. Methodes Finding Exprimental. Clinical Pharmacol.,*** 19 (1997) 387-394.

[24] Tyler, V.E., Brady, L.R., Robbors, J.E. ***Pharmacognosy,*** (part 6) 9th edition, Lea & Febige, (1988) 472-475.

[25] Williams, C.A., Hoult, J.R.S., Harborn, J.B., Greenham, J., Eagles, J. Biologically active lipophilic flavonol from *Tanacetum parthenium,* ***J. Phytochemistry,*** 38 (1995) 267-270.