Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

Original Article

Anti-nociceptive effect of arctium lappa l. leafh hydroethanolic extract in male mice

Somaye Jaani[1*], Naser Mirazi[2]

[1]Department of Biology, Hamadan Islamic Azad University, Hamadan, Iran
[2]Department of Biology, Bu-Ali Sina University, Hamadan, Iran
*Corresponding author; E-mail: s.jaani95@yahoo.com

Received: 7 May 2015 Accepted: 1 September 2015 First Published online: 11 October 2017
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 December; 39(5):28-35

Abstract

Background: Pain is a sign to identify the disease and mostly has a protective effect. Several side effects of chemical drugs caused more likely people are to use herbal treatment. Use of drugs and medicinal plants are common methods of pain control. The aim of this study was to evaluate the antinociceptive effects of *Arctiumlappa* L. leafh'shydroethanolic extract (AHE) in male mice.

Methods: This study contained 72 male mice with the weight of 25±30 gr. Mices were divided randomly in two groups with 6 subgroups (n=6 for each group) including: Control group treated with AHE at doses of 100, 200 and 400mg/kg, morphine (1mg/kg) and case group treated with naloxone (2mg/kg) with dose 200 mg/kg of extract. In order to evaluate the analgesic effect of the extract, writhing and tail flick tests were used.

Results: Doses of 200 and 400mg/kg of AHE significantly increased pain threshold compared with the control group in writhing and tail flick tests ($P<0.01$). Also dose 400mg/kg of AHE have been showed mostly analgesic effect especially in writhing test compared with morphine group ($P<0.001$).

Conclusion: Analgesic effect of the AHE was observed in the tail flick and writhing tests and this analgesic effect of extract probably related to activation of opioid system.

Keywords: *Arctiumlappa*, Antinociceptive, Mice

How to cite this article: Jaani S*, Mirazi N. [Anti-nociceptive effect of arctium lappa l. leafh hydroethanolic extract in male mice]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 December;39(5):28-35. Persian.

© 2017 The Author(s). This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

مقاله پژوهشی

اثر ضد دردی عصاره هیدرواتانولی برگ گیاه بابا آدم (*Arctium lappa* L) در موش های نر

سمیه جانی*، ناصر میرازی

گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان، همدان، ایران
گروه زیست شناسی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران
*نویسنده رابط؛ ایمیل: s.jaani95@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۳/۱۰/۱۶ پذیرش: ۱۳۹۴/۱/۲۲ انتشار برخط: ۱۳۹۶/۷/۱۹
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۶ آذر و دی؛ ۳۹(۵): ۲۸-۳۵

چکیده

زمینه: درد یکی از علائم شناسایی بیماری‌ها و عمدتاً نقش محافظتی را به عهده دارد. با توجه به عوارض شناخته شده متعدد داروهای شیمیایی، امروزه استفاده از داروهای گیاهی گسترش زیادی یافته است. هدف از این مطالعه بررسی اثر ضد دردی عصاره هیدرو اتانولی برگ گیاه باباآدم در موش سوری نر می‌باشد.

روش کار: در این پژوهش از ۷۲ سر موش سوری نر با وزن تقریبی ۳۰-۲۵ گرم استفاده شد. حیوانات در دو دسته به ۶ گروه ۶ سری شامل گروه کنترل (نرمال سالین)، گروه‌های تیمارشده با عصاره هیدرو اتانولی برگ باباآدم ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، مورفین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، وگروه تیمارشده با نالوکسان (۲mg/kg) به همراه دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره باباآدم تقسیم شدند. به منظور ارزیابی اثرات ضددردی عصاره از آزمون‌های Tail flick و Writhing استفاده شد. داده‌ها با نرم افزار آماری SPSS، آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی آنالیز شدند. مقدار P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰mg/kg عصاره سبب کاهش معنی‌دار درد در مقایسه با گروه کنترل در تست‌های رایتینگ و تیل‌فلیک گردید. همچنین دوز ۴۰۰mg/kg بیشترین اثر ضد دردی را در مقایسه با مورفین خصوصا در تست رایتینگ نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق نشان داد که عصاره هیدرو اتانولی برگ گیاه باباآدم دارای اثر ضد دردی می‌باشد و احتمالا این اثر از طریق فعال کردن مسیر اوپیوئیدی صورت می‌گیرد.

کلید واژه‌ها: باباآدم، ضد درد، موش سوری

نحوه استناد به این مقاله: جانی س، میرازی ن. اثر ضد دردی عصاره هیدرواتانولی برگ گیاه بابا آدم (*Arctium lappa* L) در موش های نر. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۶؛ ۳۹(۵): ۲۸-۳۵

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.
این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

امروزه درد به عنوان یک تجربه زجرآور و ناخوشایند تبدیل به یکی از معضلات بشری شده است و با توجه به شیوع درد در شکل‌های مختلف و عوارض بالینی و سایکولوژیک گسترده آن، کنترل و تسکین درد به یکی از موارد تحقیقاتی و مدیریت کلینیکی مهم در آمده است (۱). استفاده از داروهای گیاهی یکی از مهمترین روش‌های کنترل درد است که از دیر باز مورد استفاده قرار گرفته است. امروزه مشخص شده است که گیاهان به دلیل دارا بودن بیومولکول‌های مختلف به ویژه مونوترپن‌ها که دارای اثرات ضد دردی موثری هستند، می‌توانند اثرات معجزه آسایی در درمان و کنترل درد داشته باشند (۲). ضمن اینکه طبق آمار سازمان بهداشت جهانی حدود ۸۰ درصد از مردم جهان، در کشورهای در حال توسعه و فقیر زندگی می‌کنند که به دلیل گران بودن داروهای سنتتیک، عدم دسترسی و وجود عوارض جانبی این داروها، عمده‌ترین نیازهای درمانی خود را از گیاهان دارویی تامین می‌کنند (۳). این عوامل باعث شده در سال‌های اخیر تحقیقات بسیار گسترده‌ای بر روی گونه‌های ویژه‌ای از این گیاهان که دارای اثرات مناسبی بر روی بسیاری از بیماری‌های بشر دارند صورت گیرد (۴). گیاه بابا آدم با نام علمی *Arctium lappa* L و از خانواده کاسنی‌ها می‌باشد (۵). باباآدم گیاهی است علفی و دو ساله که به اندازه یک متر و نیم تا دو متر ارتفاع رشد می‌کند، با برگ‌های درشت و خشن و سبز رنگ با گل‌های توپ مانند و به اندازه فندق یا بزرگتر از آن در باغچه و در کنار آب‌ها و یونجه زارها مراتع و مزارع می‌روید (۵). بابا آدم دارای ترکیبات لیگنانی فراوانی از جمله آرکتینین و آرکتی‌ژنین است (۶). این متابولیت‌های ثانویه دارای فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی از جمله ضدسرطان، آنتی‌اکسیدان و ضد‌میکروبی می‌باشد (۷). همچنین چندین ترکیب لیگنانی با اثرات ضدویروسی به خصوص ویروس ایدز در این گیاه شناسایی شده‌اند (۸). این گیاه دارای اثر حفاظتی بر روی سلول‌های کبدی از آسیب تتراکلریدکربن می‌باشد (۹). از ریشه خشک یک ساله باباآدم برای اهداف درمانی مختلف استفاده می‌شود و ریشه این گیاه در حذف فلزات سنگین از بدن موثر است (۱۰). به دلیل عدم انجام مطالعه درباره نقش ضددردی و ضدالتهابی برگ باباآدم، تحقیق حاضر در پی بررسی اثرات ضددردی و ضدالتهابی دوزهای مختلف عصاره برگ باباآدم در موش‌های کوچک نر آزمایشگاهی است.

روش کار

حیوانات و شرایط آزمایش: این تحقیق در آزمایشگاه فیزیولوژی اعصاب دانشکده علوم پزشکی همدان انجام شد. جهت انجام این آزمایش از ۷۲ سر موش سفید نر کوچک آزمایشگاهی(Mice) و با محدوده وزنی ۳۰–۲۵ گرم استفاده شد که از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند. موش‌ها به طور تصادفی به ۱۲ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. ۶ گروه از موش‌ها برای آزمایش تیل فلیک و ۶ گروه از موش‌ها برای آزمایش رایتینگ استفاده شدند. شرایط نگهداری حیوان از نظر دما، رطوبت، نور، تغذیه و سایر عوامل زیستی تحت کنترل بود. دمای محیط ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت آن ۳۰ تا ۴۰ درصد بود. تغذیه حیوانات نیز از غذای آماده استاندارد و بدون محدودیت انجام گرفت. آزمایش مورد نظر بین ساعات ۸ صبح تا ۱۲ ظهر انجام شد. همه آزمایشات بر طبق دستورالعمل‌های اخلاقی انجمن بین‌الملل مطالعه درد (۱۱) و مورد تایید کمیته اخلاق دانشکده علوم پزشکی همدان در آزمایشگاه فیزیولوژی اعصاب دانشکده علوم پزشکی همدان انجام گرفت. گروه‌های آزمایش شامل گروه کنترل (تحت اثر نرمال سالین)، گروه‌های دریافت کننده دوزهای کم، متوسط و زیاد گیاه باباآدم (به ترتیب به مقدار ۱۰۰ mg/kg، ۲۰۰ و ۴۰۰) و گروه تیمار شده با نالوکسان (۲mg/kg) به همراه دوز متوسط گیاه باباآدم و گروه تیمار شده با مورفین (۱mg/kg) می‌باشند. همه تزریقات به صورت درون صفاقی انجام شد. داروهای مورد استفاده مورفین سولفات ۱۰mg/ml از داروپخش (ایران) و نالوکسان هیدروکلراید ۰/۴mg/ml از تولید دارو (ایران)، تهیه شد. روش عصاره‌گیری به گونه زیر بود: ابتدا گیاه باباآدم از باغ گیاهان دارویی استان همدان در خرداد ماه تهیه شد. جنس و گونه تمام گیاهان این باغ به طور دقیق شناسایی شده و سپس اقدام به کشت می‌شوند. برگ‌های گیاه باباآدم جدا و سپس در درجه حرارت اتاق و در سایه کاملا خشک گردید. برگ‌های خشک شده گیاه باباآدم به وسیله آسیاب الکتریکی کاملا به صورت پودر درآورده شد. میزان ۲۰۰ گرم از پودر گیاه مورد نظر در درون یک ارلن یک لیتری ریخته شد و به آن الکل اتیلیک ۸۰ درصد اضافه گردید، به گونه‌ای که سطح پودر را کامل بپوشاند و پودر گیاه در آن غوطه‌ور گردد. سپس درب ارلن با نسکو فیلم کاملاً مسدود گردید. ترکیب حاصل به مدت ۷۲ ساعت در این وضعیت باقی ماند. در طی این زمان هر ۱۲ ساعت یک بار ظرف محتوی ترکیب را کاملاً تکان دادیم. در مرحله بعد ترکیب حاصله را با کاغذ صافی صاف کردیم. سپس محلول صاف شده را توسط دستگاه روتاری در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد و سرعت چرخش ۱۱۰ دور در دقیقه تا یک سوم حجم اولیه تغلیظ نمودیم. محلول بدست آمده در پتری دیش ریخته و به مدت ۴۸ ساعت در زیر هود قرار گرفت تا کاملا غلیظ و خشک گردد. سپس در سرم فیزیولوژی به منظور تهیه دوزهای مختلف حل شد. روش ارزیابی درد در آزمون کشیدن دم (تیل فلیک) عبارت بودند از: در این آزمون میزان بی‌دردی از طریق مدت تاخیر در عکس‌العمل دم در مقابل حرارت آسیب‌رسان بافتی، اندازه‌گیری می‌شود که با تاباندن ستونی از اشعه نوری به انتهای دم در سطح پشتی یا شکمی دم است. این تاخیر شاخص اندازه‌گیری درد است (۱۲). این آزمایش با استفاده از دستگاه پرش دم، مدل TF- 5500 ساخت شرکت برج صنعت ایران انجام گرفت. آزمون بر اساس مدل ارائه

شده قبلی انجام شد (۱۳). شدت نور مورد استفاده برابر با ۷ بود و از مدت زمان مرجع ۱۰ ثانیه به عنوان زمان قطعی نوردهی (of Cut point) استفاده شد. یعنی چنانچه حیوان تا مدت ۱۰ ثانیه پس از تابش نور سوزان، دم خود را نمی‌کشید، به منظور جلوگیری از آسیب بافتی محرک قطع می‌شد. حیوان به صورت افقی در محفظه مخصوص نگهداری حیوان قرار گرفت و دم آن آزاد بود. مدت زمان تأخیر در کشیدن دم در سه مرتبه و به فاصله دو دقیقه، قبل و ۲۰ دقیقه بعد از تزریق دارو یا عصاره اندازه‌گیری شده و میانگین آن به ترتیب به عنوان زمان تأخیر قبل از دارو (زمان پاسخ اولیه) و زمان تاخیر در پاسخ پس از تزریق محسوب و ثبت گردید. داده-های حاصل از این بررسی با استفاده از فرمول

$$\frac{\text{زمان پاسخ اولیه- زمان تاخیر در پاسخ پس از تزریق}}{\text{زمان پاسخ اولیه}-cut\ off\ point} \times ۱۰۰$$

جهت بدست آوردن حداکثر احتمال اثر (MPE٪) مورد ارزیابی قرار گرفت. تست رایتینگ به صورت زیر بود: در روز آزمایش به منظور عادت کردن حیوانات به محیط، هریک از آنها ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش در جعبه استاندارد شیشه‌ای مذکور قرار داده شدند. ابتدا سالین به صورت درون صفاقی تزریق شد. پس از گذشت ۱۵ دقیقه اسید استیک به حجم ۰/۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن، با غلظت ۰/۶٪ تزریق شد و ۵ دقیقه پس از تزریق درون صفاقی اسید استیک، تعداد انقباضات شکمی شمارش گردید. هر رایت به وسیله امتداد دادن عضلات شکمی و پهلو توام با کشیده شدن و امتداد دادن پاهای عقبی به سمت بیرون و رفلکس پنجه-های عقبی بدن در چند ثانیه قابل مشاهده بود و شناسایی می‌شد. در ضمن هر حیوان فقط یکبار مورد استفاده قرار گرفت (۱۴). در گروه‌های بعد عصاره هیدروالکلی برگ گیاه مذکور حل شده در سرم فیزیولوژیک استریل با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، به صورت درون صفاقی تزریق شد و بعد از ۱۵ دقیقه تست انجام گرفت. سپس تست گروهای نالوکسان (۲mg/kg) + عصاره ۲۰۰ میلی‌گرم و مورفین نیز انجام شد. برای مقایسه شدت درد گروه‌های مختلف از برنامه آماری SPSS، آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (one-way ANOVA) و سپس آزمون توکی استفاده گردید. مقدار P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۱)تست تیل‌فلیک: گروه دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ (P<۰/۰۵)، دوز ۴۰۰mg/kg (P<۰/۰۱) عصاره نسبت به گروه کنترل دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد. همچنین گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰mg/kg+ نالوکسان (۲mg/kg) نسبت به گروه کنترل دارای اختلاف معنی‌داری نمی‌باشد (جدول ۱ و نمودار ۱).

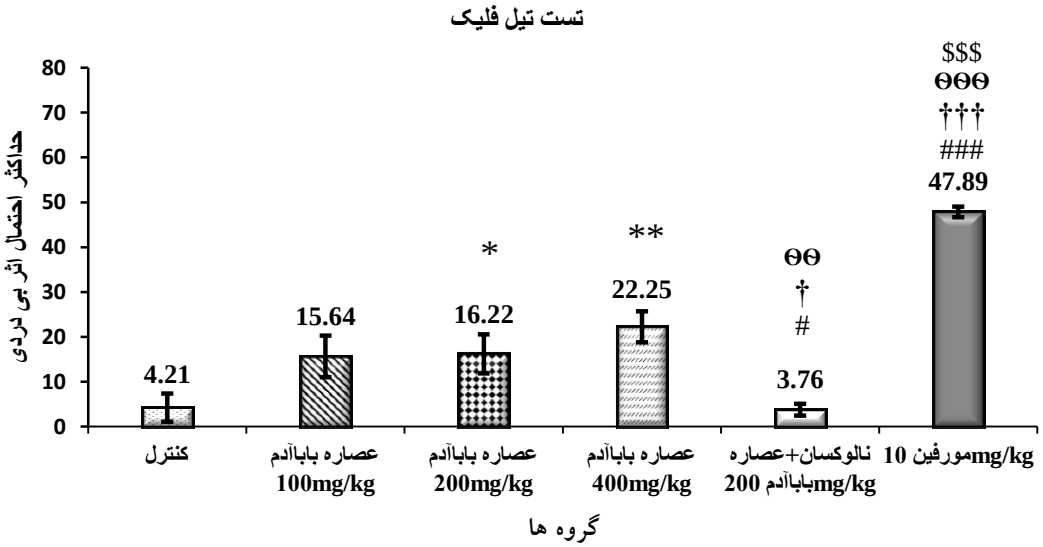
۲)تست رایتینگ: گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ و دوز ۴۰۰mg/kg عصاره نسبت به گروه کنترل دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد (P<۰/۰۰۱). گروه دریافت‌کننده دوز ۴۰۰ mg/kg عصاره نیز نسبت به گروه دریافت‌کننده مورفین تعداد انقباضات شکمی را به طور معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) کاهش داد (جدول ۲ و نمودار ۲). از طرف دیگر تزریق دوز ۲۰۰mg/kg + نالوکسان (۲mg/kg) نسبت به دوز ۲۰۰ mg/kg در تست‌های رایتینگ و تیل‌فلیک دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد (نمودار ۱ و ۲).

جدول ۱: بررسی احتمال حداکثری پاسخ به درد (MPE%) در گروه‌های دریافت کننده‌ی نرمال سالین (کنترل)، عصاره‌ی بابآدم ۱۰۰mg/kg، ۲۰۰mg/kg، ۴۰۰mg/kg، نالوکسان+عصاره‌ی بابآدم ۲۰۰mg/kg و مورفین ۱۰mg/kg در موش‌های سوری نر.نتایج آزمایشات به صورت«Mean±SEM» ارائه گردیده است. مقادیر P (حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه) به صورت دو به دو مقایسه و بیان شده‌اند. N.S بیانگر عدم وجود اختلاف معنادار در مقایسه‌ی دو به دو است.

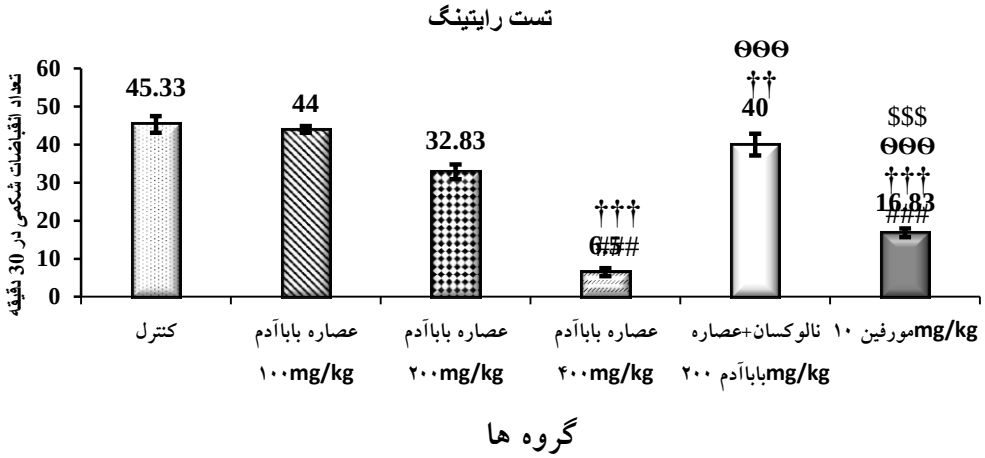
گروه	MPE (٪) (Mean±SEM)	P				
کنترل	۴/۲۱±۳/۱۲	–	–	–	–	–
عصاره بابآدم۱۰۰mg/kg	۱۵/۶۴±۴/۶۵	<۰/۰۵*	–	–	–	–
عصاره بابآدم۲۰۰mg/kg	۱۶/۲۲±۴/۳۸	<۰/۰۵*	N.S	–	–	–
عصاره بابآدم۴۰۰mg/kg	۲۲/۲۵±۳/۴۴	<۰/۰۱**	N.S	N.S	–	–
نالوکسان+عصاره بابآدم۲۰۰mg/kg	۳/۷۶±۱/۳۳	N.S	<۰/۰۵#	<۰/۰۵†	<۰/۰۱ ΘΘ	–
مورفین ۱۰mg/kg	۴۷/۸۹±۱/۱۸	<۰/۰۰۱***	<۰/۰۰۱###	<۰/۰۰۱†††	<۰/۰۰۱ ΘΘΘ	<۰/۰۰۱$$$

جدول ۲: بررسی تست Writhingدر گروه‌های دریافت کننده‌ی نرمال سالین (کنترل)، عصاره‌ی بابآدم ۱۰۰mg/kg، ۲۰۰mg/kg، ۴۰۰mg/kg، عصاره‌ی بابآدم ۲۰۰mg/kg + نالوکسان (۲mg/kg) و مورفین (۱mg/kg)، در موش‌های سوری نر. نتایج آزمایشات به صورت«Mean±SEM» ارائه گردیده است. مقادیر P (حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه) به صورت دو به دو مقایسه و بیان شده‌اند. N.S بیانگر عدم وجود اختلاف معنادار در مقایسه‌ی دو به دو است.

گروه	Writhing (Mean±SEM)	P				
کنترل	۴۵/۳۳±۲/۱۹	–	–	–	–	–
بابآدم۱۰۰mg/kg	۴۴±۰/۸۹	N.S	–	–	–	–
بابآدم۲۰۰mg/kg	۳۲/۸۳±۱/۹۱	<۰/۰۰۱***	<۰/۰۰۱###	–	–	–
بابآدم۴۰۰mg/kg	۶/۵۰±۱/۰۶	<۰/۰۰۱***	<۰/۰۰۱###	<۰/۰۰۱†††	–	–
بابآدم۲۰۰mg/kg + نالوکسان	۴۰±۲/۸۶	<۰/۰۵*	N.S	<۰/۰۱††	<۰/۰۰۱ ΘΘΘ	–
مورفین	۱۶/۸۳±۱/۱۱	<۰/۰۰۱***	<۰/۰۰۱###	<۰/۰۰۱†††	<۰/۰۰۱ ΘΘΘ	<۰/۰۰۱$$$



نمودار ۱: مقایسه‌ی احتمال حداکثری پاسخ به درد (MPE%) در گروه‌های دریافت کننده‌ی نرمال سالین (کنترل)، عصاره‌ی بابآدم ۱۰۰mg/kg، ۲۰۰mg/kg، ۴۰۰mg/kg، عصاره‌ی بابآدم ۲۰۰mg/kg + نالوکسان و مورفین، در موش‌های سوری نر.* بیانگر معناداری نسبت به گروه کنترل، # بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت کننده‌ی عصاره‌ی بابآدم۱۰۰mg/kg، † بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت کننده‌ی عصاره‌ی بابآدم۲۰۰mg/kg، Θ بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت کننده‌ی عصاره‌ی بابآدم۴۰۰mg/kg، $ بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت کننده‌ی عصاره‌ی بابآدم۲۰۰mg/kg + نالوکسان است. (*:P<0.001 , **:P<0.01 , *:P<0.05) ، (#:P<0.05 ,##:P<0.001 ,###:P<0.001) ، (†:P<0.05 , †††:P<0.001 ,$$$:P<0.001) ،(ΘΘ:P<0.01 , ΘΘΘ:P<0.001)



نمودار ۲: مقایسه‌ی تست Writhingدر گروه‌های دریافت کننده‌ی نرمال سالین (کنترل)، عصاره‌ی بابآدم۱۰۰mg/kg، ۲۰۰mg/kg، ۴۰۰mg/kg، عصاره‌ی بابآدم۲۰۰mg/kg + نالوکسان و مورفین، در موش‌های سوریز.* بیانگر معناداری نسبت به گروه کنترل، # بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت کننده‌ی عصاره‌ی بابآدم۱۰۰mg/kg، † بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت کننده‌ی عصاره‌ی بابآدم۲۰۰mg/kg، Θ بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت کننده‌ی عصاره‌ی بابآدم۴۰۰mg/kg، $ بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت کننده‌ی عصاره‌ی بابآدم۲۰۰mg/kg + نالوکسان است. (*:P<0.001 , **:P<0.05) ، (###:P<0.001) ، (†††:P<0.01 , ††:P<0.001) ، (ΘΘΘ :P<0.001) ، ($$$:P<0.001)

بحث

نتایج حاصل از آزمون‌های ارزیابی کننده درد، اثرات ضد دردی عصاره هیدرو اتانولی برگ بابآدم را تایید می‌کند. تست تیل فلیک که در آن از تحریکات حرارتی استفاده می‌شود، از مهم‌ترین پارامترها در ارزیابی فعالیت ضددردی می‌باشد (۱۵). تست رایتینگ نیز، نه تنها به عنوان یک آزمون استاندارد برای انقباضات شکمی است بلکه در ایلئوس دستگاه گوارش نیز انقباض ایجاد می‌کند که با مشاهده و شمارش مستقیم انقباضات شکمی قابل بررسی است (۱۶). تست تیل‌فلیک به منظور بررسی اثرات ضد

دردی داروها و ترکیبات شیمیایی و شناسایی مسیر ضد دردی مرکزی و تست رایتینگ یک تحریک شیمیایی است که به طور گسترده به منظور ارزیابی فعالیت دردهای محیطی استفاده می‌شود (۱۶) و با توجه به این مسئله که این عصاره توانست اثر ضد دردی را در تست‌های رایتینگ و تیل‌فلیک نشان دهد. به نظر می‌رسد عصاره این گیاه با تأثیر بر سیستم اعصاب مرکزی و محیطی می‌تواند اثر ضد دردی خود را اعمال کند. نالوکسان یکی از داروهای آنتاگونیست سیستم اوپیوئیدی می‌باشد که از فعال شدن رسپتورهای اوپیوئیدی جلوگیری می‌کند (۱۷). نالوکسان از اثر داروهای ضد دردی مانند مورفین جلوگیری کرده و حتی از القای بی‌دردی پیشگیری می‌نماید. نالوکسان تمایل وافری به گیرنده‌های μ اوپیوئیدی در دستگاه عصبی مرکزی دارد. همچنین یک آنتاگونیست رقابتی برای گیرنده‌های μ می‌باشد. همچنین یک آنتاگونیست رقابتی با تمایل کمتر نیز برای گیرنده‌های کاپا و سیگما است (۱۸). هدف از استفاده نالوکسان در این پژوهش تعیین مکانیسم احتمالی عمل عصاره گیاه مذبور بود. با توجه به نتایج حاصل مشخص می‌شود که احتمالا عصاره باباآدم اثرات خود را از طریق گیرنده اوپیوئیدی اعمال نموده که نالوکسان توانسته اثر ضد دردی عصاره را کاهش دهد. باباآدم دارای ماده‌ای به نام اینولین، روغن فرار، تانن، رزین، قند، آهن، کلسیم، کوئرستین، آرکتیژنین و ویتامین C می‌باشد (۱۹). عصاره باباآدم از آزاد شدن لوکوترین سیستئین (Cys-LTs) به وسیله سلول‌های تک هسته‌ای خون جلوگیری می‌کند. Cys-LTs مدیاتورهای التهابی مانند هیستامین و پروستاگلاندین را می‌سازد (۲۰). هیستامین آزاد شده از ماست‌سل‌ها، سروتونین آزاد شده از پلاکت‌ها و پروستاگلاندین آزاد شده از غشا سلول‌ها همگی به فرآیند التهاب کمک کرده و گیرنده‌های درد را فعال یا حساس می‌سازند (۲۱). لاپااول F و دی آرکتی‌ژنین و آرکتی‌ژنین در دانه یا برگ باباآدم یافت شده است که لیگنان‌هایی هستند که می‌توانند تولید نیتریک اکسید را مهار کنند. نیتریک اکسید از آرژنین مشتق می‌شود. نیتریک اکسید نقش محوری را در هر دو مرحله درد حاد و مزمن (۲۲) و در هر دو سطح مرکزی و محیطی بازی می‌کند. همچنین تولیدPGE2 در حضور NO افزایش و در حضور مهار کننده‌های نیتریک اکسید سنتتاز مهار می‌شود. القاء نیتریک اکسید در افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها به دلیل توانایی NO در فعال سازی سیکلواکسیژنازها می‌باشد (۲۳). در بیماری‌های التهابی مختلف مانند روماتوئید، آرتریت و بیماری‌های خودایمنی، نیتریک اکسید به وسیله نیتریک اکسید سنتتاز ایندیوسر (iNOS) به میزان زیاد تولید می‌شود. بنابراین یک درمان بالقوه برای برخی بیماری‌های التهابی جلوگیری از تولید نیتریک اکسید بوسیله iNOS در ماکروفاژها است (۲۴). مطالعات بیشتر نشان می‌دهد که دی آرکتی‌ژنین می‌تواند به طور مستقیم فاکتور هسته‌ای کاپا (NF-KB) را مورد هدف قرار دهد و از باند شدن آن با DNA جلوگیری کند که این عمل بیان iNOS را تنظیم می‌کند (۷). آرکتی‌ژنین یک فنیل پروپانوئید دی بنزل بوتیرولاکتون لیگنان است که از بیان iNOS و تولید نیتریک اکسید جلوگیری می‌کند، که این عمل را از طریق سرکوب فعالیت NF-KB و جلوگیری از فسفوریلیشن و جابه‌جایی هسته‌ای در ماکروفاژها انجام می‌دهد (۲۵). از طرف دیگر، طی سالیان متمادی نقش نیتریک اکسید به عنوان مولکول نشانه پردازی که قابلیت برانگیختن پاسخ‌های بیولوژیک متنوعی را دارد، شناخته شده است. این مولکول در نورونهای نخاعی نیز تولید شده و نقش مهمی را در پردازش پیام‌های درد ایفاء می‌کند (۲۶). از سوی دیگر ایجاد التهاب با آنزیم سیکلو اکسیژناز ۲ (COX-2) و شکل‌گیری پروستاگلاندین E2 (PGE2) در ارتباط است که در نتیجه زیاد شدن تولید نیتریک اکسید است. اثر عصاره متانولی باباآدم جلوگیری در سطح بیان mRNA COX- 2 می‌باشد که با کاهش آزاد شدن پروستاگلاندین در ارتباط است (۲۴). عمل ضد التهابی باباآدم به توانایی آن در از بین بردن رادیکال‌های آزاد و فعالیت آنتی‌اکسیدانت آن نسبت داده شده است (۲۷). همچنین این گیاه حاوی ماده فلاونوئید نیز می‌باشد (۲۸). به نظر می‌رسد بخشی از تاثیر ضد دردی گیاه باباآدم به خاطر وجود این ترکیبات باشد. با توجه به شواهد موجود، فلاونوئیدها با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز، تولید پروستاگلاندین‌ها (E) را از اسید آراشیدونیک در پاسخ به محرک‌های التهابی مهار می‌کنند (۲۹). فلاونوئیدها ترکیبات پلی‌فنل طبیعی هستند که یکی از مهارکننده‌های آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید به شمار می‌رود و مانع تولید NO می‌شود. فلاونوئیدها با مهار فعالیت گیرنده‌های NMDA سبب کاهش فعالیت کلسیم داخل سلولی می‌شوند و به دنبال آن فعالیت آنزیم سنتزکننده نیتریک اکسید و فسفولیپاز A۲ وابسته به کلسیم کاهش می‌یابد و در نتیجه با کاهش NO و پروستاگلاندین‌ها اثرات ضد دردی خود را نشان می‌دهند (۳۰). بنابراین احتمال می‌رود بخشی از آثار ضد دردی این عصاره از آثار ضد التهابی آن ناشی گردد.

نتیجه‌گیری

عصاره برگ باباآدم دارای ترکیباتی می‌باشد، که دارای اثر ضد دردی بر روی موش کوچک آزمایشگاهی است. مکانیسم احتمالی آن از طریق فعال کردن مسیر اوپیوئیدی صورت می‌گیرد.

قدردانی

بدینوسیله از جناب آقای دکتر صریحی، جناب آقای دکتر کمکی و جناب آقای مهندس خیری تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. Lee C, Lee HW, Kim JN. Effect of oral pregabalin on opioid-induced hyper algesia in patients undergoing laparo-endoscopic single-site urologic surgery. *Korean J Anesthesiology* 2013; **64**(1): 19-24. doi: 10.4097/kjae.2013.64.1.19
2. Guimarães AG, Quintans JS, Quintans-Júnior LJ. Monoterpenes with analgesic activity-a systematic review. *Phytother Res* 2013; **27**(1): 1-15. doi: 10.1002/ptr.4686
3. Magaji MG, Anuka JA, Abdu Aguye I. Preliminary studies on anti-inflammatory and analgesic activities of Securine gavirosa (Euphorbiaceae) in experimental animal models, *JMPR* 2008; **2**: 39-44. doi: 10.4314/ajtcam.v5i2.31266
4. Huang ZR, Lin YK, Fang JY. Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds, Potential Uses in Cosmetic Dermatology. *Molecules* 2009; **14**: 530-540. doi: 10.3390/molecules14010540
5. Zargare A. *Medicinal plants Persian*. Tehran, University Press Center; 1992; PP: 210-215. doi: 10.18869/nirp.bcn.8.2.95
6. Awale S, Kalauni SK, Kurashima Y, Tezuka Y. Identification of Arctigenin as an antitumor agent having the ability to eliminate the tolerance of cancer cells to nutrient starvation. *Cancer Res* 2006; **66**(3): 1751-1757. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3143
7. Kim B.H, Hong S.S, Kwon S.W. Diarctigenin, a Lignan Constituent from Arctium lappa, Down-Regulated Zymosan-Induced Transcription of Inflammatory Genes through Suppression of DNA Binding Ability of Nuclear Factor-kappa B in Macrophages. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; **327**: 393-401. doi: 10.1124/jpet.108.140145Suzuki
8. Suzuki S, Umezawa T, Shimada M. Tereochemical diversity in lignin biosynthesis of Arctium lappa L, Biosci, Biochem, 2002; **66**(6): 1262-1269. doi: 10.1271/bbb.66.1262
9. Kim SH, Jang YP, Sung SH, Kim CJ. Hepato protective dibenzyl butyro lactone lignin's of Torreya nucifera against CCl4-induced toxicity in primary cultured rat hepatocytes. *Biol Pharm Bull* 2003; **26**: 1202- 1205. doi: 10.1248/bpb.26.1202
10. Yu B, Yan X.P, Xiong J.Y. Simultaneous determination of 19 chlorogenic acid, forsythin and arctiin in Chinese traditional medicines preparation by reversed phase-Hplc. *Chem Pharm Bull* 2003; **51**: 421- 424. doi: 10.1248/cpb.51.421
11. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983; **16**(2): 109-110. doi: 10.1016/0304-3959(83)90201-4
12. Haidari M, Sharifi far F, Orangi B, Salmani Bafroyi M. Study of the Anti-Nociceptive Effect of Zingiber and black pepper Hydroethanolic Extract in Male Mice (tail flick). *kerman Journal of Medical science university* 1998; **4**: 107-113 (Persian).
13. D'Amour F.E, Smith D.L. A method of determining loss of pain sensation. *Journal Pharmacology and Experimental Therapeutic* 1941; **27**: 74-79. doi: 10.1017/cbo9781139194464.018
14. Collier HOJ, Dinneen LC, Johnson CA, Schneider C. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *Br J Pharmacol* 1968; **32**: 295-310. doi: 10.1111/j.1476-5381.1968.tb00973.x
15. Beirth A, Santos ARS, Rodrigues ALS, Creczynski-Pasa TB, et al. Spinal and supra spinal antinociceptive action of dipyrone in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. *European Journal of Pharmacology* 1998; **345**: 233-245. doi: 10.1016/s0014-2999(98)00026-0
16. Le Bars D, Gozariu M, Cadden S. Animal models of *nociception. Pharmacological Reviews* 2001; **53**: 628-651. doi: 10.1016/s0750-7658(01)00399-9
17. Borras MC, Becerra L, Ploghaus A, Gostic, JM. FMRI measurement of cns responses to naloxone infusion and subsequent mild noxious thermal stimuli in healthy volunteers. *JN Physiol* 2004; **91**(6): 2723-2733. doi: 10.1152/jn.00249.2003
18. Mohebali SH, Nasri S, Kamalinejad M, Noori A. Ant nociceptive and anti-inflammatory effects of Berberis vulgaris L, roots hydro alcoholic extract and determination of its possible ant nociceptive mechanism in male mice, *Journal of Paramedical Sciences* 2011; **2**: 4978 (Persian). doi: 10.1016/s0378-8741(98)00043-9
19. Predes FS, Ruiz AL, Carvalho JE, Foglio MA. Antioxidative and in vitro antiproliferative activity of Arctium lappa root extracts. *BMC Complement Altern Med* 2011; **11**: 25. doi: 10.1186/1472-6882-11-25
20. Knipping K, Van Esch E, Wijering S.C. In Vitro and In Vivo Anti-Allergic Effects of Arctium lappa L, Exp. Biol. *Med Maywood* 2008; **233**: 1469. doi: 10.3181/0803-rm-97
21. Ganong W, Ghasemi k. Review of *medical Physiology*. Tehran: sina teb Institute. 2010; PP: 81-167. doi: 10.18869/acadpub.shefa.2.4.30
22. Devulder JE. Could nitric oxide be an important mediator in opioid tolerance and morphine side effects. *Journal of Clinical Anesthesia* 2002; **14**(2): 81-82. doi: 10.1016/s0952-8180(01)00359-2
23. Toboreka M, Garridoa R, Maleckia A, Kaisera S, Mattsond M, Hennige B, et al. Nicotine Attenuates Arachidonic Acid-Induced Overexpression of Nitric Oxide Synthase in Cultured Spinal Cord Neurons. *Experimental Neurology* 2000; **45**(7): 609-620. doi: 10.1006/exnr.1999.7308

24. Wang B.S, Yen G.C, Chang L.W. AL protective effects of burdock (Actium lappa Linne) on oxidation of low-density lipoprotein and oxidative stress in RAW 264.7 macrophages, *Food Chem* 2007; **101**: 729-738. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.01.051
25. Cho M.K, Park J.W, Jang Y.P. Potent inhibition of lipopolysaccharide-inducible nitric oxide synthase expression by dibenzylbutyrolactone lignin's through inhibition of I-kappa B alpha phosphorylation and of p65 nuclear translocation in macrophages. *Int. 16 Immunopharmacol* 2002; **2**: 105-116.
26. Anbar M, Gratt BM. Role of Nitric Oxide in the physiopathology of pain. *J Pain Symptom Manag* 1997; **14**(4): 225-254. doi: 10.1016/s0885-3924(97)00178-4
27. Lin S.C, Chung T.C, Lin C.C. Hepatoprotective effects of Arctium lappa on carbon tetrachloride- and acetaminophen-induced liver damage, *Am J Chin Med* 2000; **28**: 163-173. doi: 10.1142/s0192415x00000210
28. Brahmachari G. 6. Bio-flavonoids with promising antidiabetic potentials: a critical survey. In: Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry India: *Research Signpost* 2011; 187-212. doi: 10.1142/8033
29. Kupeli E, tatli LL, Akdemir ZS, Yesilada E. Estimation of antinociceptive and anti-inflammatory activity on Geranium pretense subsp. Finitinum and its phenolic compounds. *J Ethno Pharmacology* 2007; **114**(2): 234-240. doi: 10.1016/j.jep.2007.08.005
30. Williams LA. *Neuroscience, clinjpain. psychol bull* press. 2000; PP: 285-289.