

بررسی اثرات ضد التهابی و ضد دردی عصاره گیاه گلو سیوم گردیفلوروم (*Glaucium grandiflorum*)

کتایون مرتضی سمنانی (Ph.D.) * مجید سعیدی (Ph.D.) * محمود حمیدیان (Pharm.D.) **
حمید وفامهر (Pharm.D.) ** احمد رضا دهپور (Ph.D.) ***

چکیده

سابقه و هدف : گونه‌های مختلف گیاه گلو سیوم در طب سنتی ایران با کاربردهای مختلف از جمله در درمان درماتیت استفاده می‌شوند. با توجه به خواص عصاره‌های گیاهان خانواده خشخاش، در این پژوهش به بررسی اثرات ضد التهابی و ضد دردی عصاره گیاه گلو سیوم گردیفلوروم پرداخته شده است.

مواد و روش ها : عصاره‌گیری با استفاده از متانول و با روش پراکولاسیون انجام پذیرفت. جهت بررسی اثرات ضد التهابی عصاره با آزمون کاراژینال، دوزهای ۴، ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۸۰، ۱۶۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن عصاره در مقایسه با دوزهای ۲، ۴، ۶، ۸ و ۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن ایندومتاسین مورد مطالعه قرار گرفت. اثر ضد دردی عصاره با آزمون فرمالین و صفحه داغ (Hot plate) در دوزهای ۶۰، ۷۰، ۸۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن عصاره در مقایسه با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن مورفین مورد مطالعه قرار گرفت. آزمون روتارود (Rotarod) جهت بررسی هماهنگی حرکتی مورد استفاده قرار گرفت. سمیت حاد (LD₅₀) عصاره با روش پروبیت تعیین گردید. جهت آنالیز داده‌ها از آنالیز واریانس و آزمون Newman-Keuls با ارزش $P < 0.05$ استفاده شد.

یافته ها : دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره اثرات ضد التهاب بیشتری نسبت به دوزهای ۱۰ mg/kg ($P < 0.01$) و ۸ mg/kg ($P < 0.001$) ایندومتاسین نشان داد. تمامی دوزهای مورد استفاده اثرات ضددرد مؤثری نسبت به گروه کنترل نشان دادند ($P < 0.001$). اثرات ضد درد دوزهای ۸۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن عصاره در فاز اولیه بیشتر از دوز ۵ mg/kg مورفین بود ($P < 0.001$). در فاز ثانویه اثرات ضد دردی دوزهای ۷۰، ۸۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن بیشتر از اثر ضد درد دوز ۵ mg/kg مورفین بود ($P < 0.001$). بین دوزهای ۸۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن اختلاف معنی دار وجود نداشت. تجویز عصاره در دوزهای ۶۰، ۷۰، ۸۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن آستانه درد را در مقایسه با گروه کنترل در زمان ۴۵ دقیقه افزایش داد. عصاره گیاه فوق اثری بر تغییر هماهنگی حرکات حیوان نداشت. سمیت حاد عصاره معادل ۷۹۷/۹۴ mg/kg به صورت داخل صفاقی تعیین گردید.

استنتاج : نتایج حاصل می‌تواند گیاه فوق را با اثرات ضد التهاب و ضد درد معرفی نماید.
واژه های کلیدی : گلو سیوم گردیفلوروم، داروهای ضد التهاب، داروهای درد و التهاب، مسکن‌ها،

پزشکی سنتی

این تحقیق طی شماره ۴۲-۷۸ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

✉ ساری - دانشکده داروسازی، صندوق پستی ۴۸۱۷۵-۸۶۱

* استادیار دانشکده داروسازی ساری

*** استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

** دکتر داروساز

مقدمه

متیل لیندکارپین (۰/۳ درصد) تعیین گردید (۷). در ادامه مطالعات بر روی گیاهان بومی ایران از تیره خشخاش (۱۰،۹۸) گیاه گلوسیوم گرندیفلوروم، با توجه به عدم بررسی‌های علمی بر اثرات فارماکولوژیک آن، مد نظر قرار گرفت. بدین لحاظ سمیت حاد، اثرات ضدالتهابی و ضد دردی عصاره گیاه، برای نخستین بار بررسی شدند.

مواد و روش‌ها

گیاه گلوسیوم گرندیفلوروم در بهار سال ۱۳۷۸ از نواحی اطراف سرخه حصار تهران جمع‌آوری شد و نام علمی گیاه توسط گروه فارماکوتکونوزی دانشگاه علوم پزشکی تهران تأیید و با شماره T-۶۵۰۹ در هرباریوم دانشکده داروسازی تهران ثبت و نگهداری گردید. بخش‌های هوایی گیاه در سایه خشک و سپس پودر شد به گونه‌ای که ذرات از الک با مش معادل ۰/۵ میلی‌متر عبور نماید. عصاره‌گیری به روش پرکولاسیون و با استفاده از متانول انجام گرفت. عصاره حاصل صاف شد و پس از تبخیر حلال، کاملاً خشک گردید. استاندارد نمودن عصاره بر اساس آلکالوئید تام انجام پذیرفت. اثر ضد التهاب عصاره با استفاده از آزمون ادم حاصل از کاراژینان در رت مورد مطالعه قرار گرفت. بدین منظور موش‌هایی از نژاد Albino wistar در محدوده وزنی ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم، و در گروه‌های ۹ تایی مورد استفاده قرار گرفتند. محلول ۱ درصد کاراژینان (ساخت شرکت Sigma) در نرمال سالین، یک ساعت پیش از آزمایش تهیه گردید. پنجاه میکرولیتر از سوسپانسیون فوق یک ساعت پس از تزریق داخل صفاقی، عصاره، دارو و شاهد به کف پاهای رت‌های مورد مطالعه تزریق گردید (۱۱). عصاره گیاه و ایندومتاسین (به عنوان داروی شاهد) توسط توئین ۸۰ (ساخت شرکت Merck) در محلول نرمال سالین پراکنده گردید. غلظت‌های نهایی توئین از ۵ درصد تجاوز و اثر جانبی مشخصی از آن دیده نشد. عصاره در دوزهای ۴، ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۸۰، ۱۶۰ و

گیاه گلوسیوم گرندیفلوروم (*Glaucium grandiflorum* Boiss & Huet) از خانواده خشخاش (Papaveraceae)، در نقاط مختلف خاورمیانه از بخش شرقی مدیترانه تا ایران می‌روید (۱). این گیاه از ماه اردیبهشت تا تیر ماه شکوفه می‌دهد. ارتفاع گیاه حدود ۳۰ تا ۵۰ سانتی‌متر است. گلبرگ‌های آن به رنگ نارنجی تیره تا قرمز می‌باشد که لکه‌های تیره‌ای در سمت قاعده گلبرگ مشاهده می‌شود (۳،۲). گونه‌هایی از گلوسیوم در طب سنتی به عنوان ملین، خواب‌آور و ضد دیابت مصرف می‌شوند. همچنین برگ‌های گونه‌هایی از گلوسیوم در درمان درماتیت به کار می‌رفته‌اند (۴). بررسی‌های انجام شده حاکی از این امر است که تاکنون مطالعات اندکی پیرامون ویژگی‌های فیتوشیمیایی این گونه صورت پذیرفته است. جداسازی برخی آلکالوئیدها نظیر (-)- نورکلیدونین [(-)-Norchlidonine]،

دی‌هیدروکلریتترین

(Dihydrochelerythrine)، (-)-۸- استونیل دی‌هیدروکلریتترین [(-)-8-Acetyl dihydrochelerythrine]، پروتوپین (Protopine)، آلوکریپتوپین (Allocryptopine)، (±) تتراهیدروجاواریزین [(-)-Tetrahydrojatrorrhizine]، (±) تتراهیدورپالماتین [(-)-Tetrahydropalmatine]، گلوسین (Glaucine)، کوریدین (Corydine)، ایزوکوریدین (Isocorydine)، کریپتوپین (Cryptopine)، ترانس-کانادین متوکلراید (Trans-Canadinemethochloride)، بربرین (Berberine) و N- متیل لیندکارپین (N-Methyl lindcarpine) از گیاهان این گونه گزارش شده است (۵،۱). در مطالعه‌ای که توسط محقق (۱۳۸۰) صورت پذیرفت عمده‌ترین آلکالوئیدهای این گونه پروتوپین (۰/۲ درصد)، آلوکریپتوپین (۰/۲۹ درصد)، کریدین (۰/۱۵ درصد)، ایزوکریدین (۰/۱۴ درصد) و N-

۲۰۰ میلی گرم کیلوگرم وزن بدن (دوزهای فوق از مقادیر اندک شروع شد و با توجه به اثر تقریباً کامل دوز ۲۰۰ mg/kg دوزهای بالاتر مورد بررسی قرار نگرفت)، ایندومتاسین در دوزهای ۸،۶،۴،۲ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و حامل به عنوان شاهد منفی، به صورت داخل صفاقی، یک ساعت پیش از تجویز کاراژینان، به حیوان تزریق گردید. حجم پای حیوان بلافاصله و در فواصل زمانی ۳،۲،۱ و ۴ ساعت پس از تزریق کاراژینان توسط دستگاه پلتیسمومتر اندازه گیری شد. درجه تورم حاصل بر اساس a/b (نسبت حجم هر دو پای حیوان بعد و قبل از تزریق کاراژینان) بررسی گردید. نسبت کمتر از ۱/۵ به عنوان اثر مهارى دارو بر التهاب حاصل از کاراژینان در نظر گرفته شد (۱۱). جهت بررسی اثر ضد دردی عصاره از تست فرمالین استفاده شد. بدین منظور از رت‌های نر (۹ رت در هر گروه) با محدوده وزنی ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده گردید. هر حیوان تنها یک بار مورد آزمایش قرار گرفت. عصاره گیاه در دوزهای ۸۰،۷۰،۶۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن (افزایش دوز تا رسیدن به سطح ثابت یکنواخت ادامه یافت) و مرفین سولفات در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق داخل صفاقی و با حجمی بین ۱/۵ تا ۲ میلی لیتر به حیوانات تجویز گردید. گروه کنترل حجم مساوی از حامل را دریافت نمود. یک ساعت پیش از آزمایش، حیوان در قفس استاندارد قرار داده شد. عصاره یا دارو ۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین تجویز گردید، سپس ۵۰ میکرولیتر از فرمالین ۲/۵ درصد به کف پای حیوان تزریق شد. عملکرد حیوان به مدت ۶۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت. مدت زمانی که حیوان صرف لیسیدن پای خود می نمود، اندازه گیری شد. پنج دقیقه نخست پس از تجویز فرمالین به عنوان فاز اولیه و فاصله زمانی میان ۱۵ تا ۶۰ دقیقه به عنوان فاز تأخیری در نظر گرفته شد (۱۲). آزمون دیگری که جهت بررسی اثر ضد دردی مورد استفاده قرار گرفت، آزمون صفحه داغ

(Hot plate) بود. بدین منظور از موش‌های نر سفید استفاده گردید. حیوان مورد مطالعه بر روی یک صفحه آلومینیومی داغ با دمای $55 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ برای حداکثر ۳۰ ثانیه قرار داده شد. زمان واکنش حیوان در زمان‌های صفر، ۴۵، ۳۰، ۱۵ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق داخل صفاقی دوزهای ۸۰، ۷۰، ۶۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن از عصاره و غلظت ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن مرفین با شروع لیسیدن دست و پا یا بالا پریدن حیوان اندازه گیری شد (۱۳). جهت مطالعه هماهنگی حرکات از دستگاه Rotarod با سرعت ۱۶ دور در دقیقه استفاده شد. انتخاب اولیه موش یک روز پیش از آزمایش صورت گرفت و موش‌هایی که نمی توانستند در دوره ۴۵ ثانیه‌ای تعادل خود را در دستگاه حفظ نمایند از بررسی حذف شدند. تعداد دفعات افتادن حیوان در مدت ۴۵ ثانیه بر روی موش‌های نر (Male swiss mice) با محدوده وزنی ۲۰ تا ۲۵ گرم و در گروه‌های ۹ تایی بررسی شد. بدین لحاظ زمان کارآیی دارو قبل، ۴۵، ۳۰، ۱۵ و ۶۰ دقیقه پس از تجویز عصاره در دوزهای ۸۰، ۷۰، ۶۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن مورد مطالعه قرار گرفت (۱۴). جهت تعیین سمیت حاد دارو (LD_{50}) که معادل ایجاد مرگ در میان ۵۰ درصد از حیوانات در مدت ۷۲ ساعت پس از تجویز دارو بود، با تزریق داخل صفاقی دوزهای ۴۰۰، ۵۰۴، ۶۳۶، ۷۹۸، ۱۰۰۴، ۱۲۶۴ و ۱۵۹۱ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش‌های نر (Male swiss mice) در محدوده وزنی ۲۰ تا ۲۵ گرم و در گروه‌های ۲۰ تایی مورد مطالعه قرار گرفت. پروبیت درصد مرگ و میر حیوانات در هر گروه در مدت ۷۲ ساعت مطالعه، در مقابل لگاریتم دوز مصرفی رسم و میزان دوز در مرگ و میر ۵۰ درصد (LD_{50}) تعیین گردید (۱۵). نتایج به دست آمده با استفاده از آنالیز واریانس و متعاقب آن با تست Newman-Keuls مورد بررسی قرار گرفت و ارزش $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

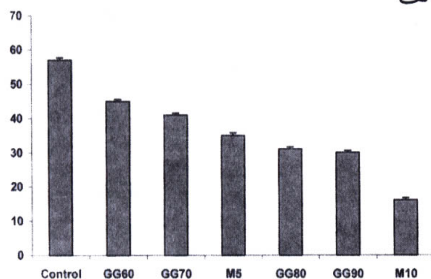
نتایج حاصل از بررسی اثر ضد التهابی عصاره و ایندومتاسین با آزمون ادم حاصل از کاراژینان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. حداکثر درجه تورم در ساعت سوم پس از تزریق کاراژینان در گروه کنترل به میزان ۱۰۰ درصد مشاهده گردید، بدین لحاظ ساعت سوم مبنای مطالعه قرار گرفت.

جدول شماره ۱: نتایج حاصل از بررسی اثر ضد التهابی عصاره گیاه گلوسیوم گرندیفلوروم و ایندومتاسین در آزمون کاراژینان (سه ساعت پس از تزریق کاراژینان)

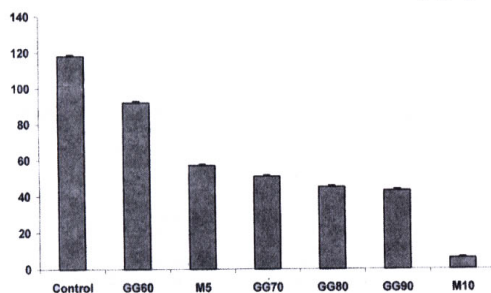
ماده مورد مطالعه	دوز داخل صفاقی (میلی گرم بر کیلوگرم)	تعداد	(a/b)=S.E.M درجه تورم	مهار ادم (درصد)
کنترل	-	۹	۱۰/۹۹±۰/۱۰	۰/۰۰
عصاره	۴ ^a	۹	۱/۷۲±۰/۰۳۲	۲۸/۳۳±۳/۲۳۲
۱۰	۱۰	۹	۱/۵۷±۰/۰۳۰	۴۲/۶۶±۲/۹۹۵
۲۰	۲۰	۹	۱/۴۲±۰/۰۲۴	۵۸/۳۳±۳/۴۲۷
۴۰	۴۰	۹	۱/۲۷±۰/۰۲۱	۷۳/۱۱±۲/۰۹۸
۸۰	۸۰	۹	۱/۲۳±۰/۰۲۱	۷۷/۳۳±۲/۰۷۵
۱۶۰	۱۶۰	۹	۱/۰۷±۰/۰۲۱	۹۲/۴۴±۲/۰۷۶
۲۰۰ ^a	۲۰۰	۹	۱/۰۱±۰/۰۲۲	۹۸/۸۸±۲/۱۷۶
کنترل	-	۹	۱/۹۹±۰/۱۰	۰/۰۰
ایندومتاسین	۲	۹	۱/۷۱±۰/۰۲۳	۲۸/۸۸±۲/۳۴۲
۴	۴	۹	۱/۳۸±۰/۰۲۸	۶۱/۸۸±۲/۸۳۱
۶	۶	۹	۱/۲۸±۰/۰۲۳	۷۱/۸۸±۲/۳۱۸
۸	۸	۹	۱/۲۱±۰/۰۲۲	۷۸/۴۴±۲/۱۹۳
۱۰	۱۰	۹	۱/۱۴±۰/۰۲۱	۸۶/۰۰±۲/۰۹۵

^a آنالیز آماری به روش Student-Newman-Keuls نشان داد که گروه‌های مورد آزمایش تفاوت آماری مهمی با گروه کنترل دارند ($P < 0/001$).
^b دوز ۲۰۰ mg/kg اثرات ضد دردی بیشتری نسبت به دوز ۸ mg/kg ($P < 0/001$) و دوز ۱۰ mg/kg ($P < 0/01$) ایندومتاسین نشان داد.

نمودار الف



نمودار ب



نمودار شماره ۱: نتایج حاصل از بررسی اثرات ضد دردی دوزهای ۶۰، ۷۰، ۸۰، و ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن از عصاره گلوسیوم گرندیفلوروم (GG) در مقایسه با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن از مرفین (M) و کنترل در فاصله زمانی ۵ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین (نمودار الف) و ۱۵ تا ۶۰ دقیقه پس از تجویز فرمالین (نمودار ب). اثر ضد دردی عصاره در هر دو فاز بیشتر از کنترل بود ($P < 0/001$). دوزهای ۸۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن از عصاره در فاز اولیه و دوزهای ۷۰، ۸۰، و ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن از عصاره در فاز ثانویه اثر ضد دردی بیشتری در مقایسه با دوز ۵ mg/kg مرفین نشان دادند ($P < 0/001$).

نتایج حاصل از بررسی اثر ضد دردی عصاره گیاه گلوسیوم گرندیفلوروم در مقایسه با مرفین و کنترل با استفاده از روش صفحه داغ (Hot plate) در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود.

همچنین جهت بررسی اثر عصاره‌گیری بر روی هماهنگی حرکات از آزمون صفحه دوآر (Rotarod)

نتایج حاصل از اثرات ضد درد عصاره در مقایسه با مرفین و کنترل، در نمودار شماره ۱ مشاهده می‌شود. نمودار «الف» معرف اثرات ضد درد در فاصله زمانی ۵ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین و نمودار «ب» معرف اثرات ضد درد در فاصله زمانی ۱۵ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین می‌باشد.

استفاده شد. نتایج حاصل از این آزمون در جدول شماره ۳ مشاهده می گردد.

جدول شماره ۲: نتایج حاصل از بررسی اثر ضد دردی عصاره گیاه گلو سیوم گرندیفلوروم در مقایسه با کنترل و مرفین با استفاده از صفحه داغ (Hot plate) بر روی موش

گروه	دوز (میلی گرم بر کیلوگرم)	تعداد	مدت تأخیر در عکس العمل (ثانیه)
کنترل	-	-	۶۰ دقیقه
مرفین	۱۰ ^a	۸	۵/۵۵±۰/۰۳۲
عصاره	۶۰ ^b	۸	۵/۹۸±۰/۰۲۵
	۷۰ ^b	۸	۶/۰۱±۰/۰۲۶
	۸۰ ^b	۸	۶/۴۶±۰/۰۱۱
	۹۰ ^b	۸	۶/۴۰±۰/۰۱۳
	۹۰ ^b	۸	۶/۴۲±۰/۰۰۹
	۹۰ ^b	۸	۶/۴۲±۰/۰۱۰

^a مرفین در تمامی زمانها اثر ضد درد بهتری در مقایسه با کنترل نشان داد ($P < 0/001$). ^b تمامی دوزهای عصاره پس از ۴۵ دقیقه اثر ضد دردی بیشتری نسبت به کنترل نشان دادند ($P < 0/001$).

جدول شماره ۳: نتایج حاصل از بررسی عصاره گیاه گلو سیوم گرندیفلوروم (GG) بر هماهنگی حرکات موش در آزمون صفحه دوار

ماده مورد مطالعه	دوز (میلی گرم بر کیلوگرم)	تعداد افتادن در ۴۵ ثانیه (میانگین ± خطای معیار میانگین)
کنترل	-	زمان بر حسب دقیقه پس از تزریق عصاره
عصاره	۶۰	۶۰
	۷۰	۴۵
	۸۰	۳۰
	۹۰	۱۵
	۹۰	۶۰

بحث

تورم (a/b) سه ساعت پس از تزریق کاراژینان در دوزهای ۲۰ تا ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن کمتر از ۱/۵ بود که این امر حاکی از کارایی دوزهای فوق در کاهش التهاب ناشی از کاراژینان است. همان گونه که ملاحظه می گردد، اثر ضد التهابی عصاره در دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بیشترین مقدار را دارا می باشد، این اثر از اثر ضد التهابی ایندومتاسین در دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و دوز ۸ میلی گرم بر

آزمون کاراژینان، یک روش بسیار حساس برای ارزیابی داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی می باشد، و بدین لحاظ این آزمون به عنوان یک روش کار آ جهت بررسی اثر ضدالتهابی داروهای جدید به کار می رود (۱۶). بررسی آماری نتایج حاصل از آزمون کاراژینان در جدول شماره ۱ نشان می دهد که عصاره در دوزهای ۴، ۱۰، ۲۰، ۸۰، ۱۶۰، و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در مقایسه با کنترل دارای اثر ضد التهاب می باشد. درجه

مختلف ممکن است در فاز نخست و ثانویه به صورت کاملاً متفاوتی عمل نمایند. بنابراین، این آزمون می‌تواند برای مشخص شدن مکانیسم احتمالی ضد دردی عامل مورد مطالعه، به کار رود (۱۷). داروهایی نظیر اوپیوئیدها که به صورت مرکزی عمل می‌کنند هر دو فاز را مهار می‌نمایند (۱۸). اما ضد دردهایی که به صورت محیطی عمل می‌کنند مانند آسپرین، ایندومتاسین و دگزامتازون، تنها فاز تأخیری را مهار می‌نمایند. به نظر می‌رسد که فاز تأخیری یک پاسخ التهابی همراه با درد ناشی از التهاب است که می‌تواند توسط داروهای ضد التهاب مهار شود (۱۹، ۲۰). با توجه به اثرات مشاهده شده از عصاره در هر دو فاز اولیه و ثانویه به نظر می‌رسد که عملکرد ضد دردی گیاه گلو سیوم گرندیفلوروم نیز مانند مرفین از طریق مکانیسم مرکزی صورت می‌پذیرد. بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه به نظر می‌رسد که عملکرد ضد دردی عصاره ناشی از مهار آزاد شدن پروستاگلاندین‌ها و سایر مدیاتورهای دخیل در این آزمون باشد (۲۱). از آزمون صفحه داغ نیز جهت بررسی اثر ضد دردی عصاره استفاده گردید. نتایج حاصل که در جدول شماره ۲ ملاحظه می‌شود، نشان می‌دهد که تزریق داخل صفاقی عصاره در دوزهای ۶۰، ۷۰، ۸۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن اثرات ضد درد مناسبی را در زمان ۴۵ دقیقه از مطالعه، در مقایسه با کنترل نشان می‌دهد. اثر ضد درد مرفین، به عنوان داروی مرجع، در تمامی زمان‌های مورد مطالعه (تا ۶۰ دقیقه) کاملاً بازر می‌باشد. آزمون صفحه داغ یک آزمون انتخابی برای ترکیبات شبه اوپیوئیدی است، اما سایر داروهایی که به صورت مرکزی عمل می‌نمایند مانند خواب آورها و شل کننده‌های عضلانی نیز در این آزمون اثرات مشابهی را نشان می‌دهند (۲۲). به طور خلاصه می‌توان بیان نمود که آزمون صفحه داغ پاسخ ضد دردی به محرک‌های سریع الاثر را بررسی می‌کند،

کیلوگرم وزن بدن بیشتر بود. لازم به ذکر است که اختلاف اثر ضد التهابی عصاره تنها در غلظت‌های ۱۶۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن از عصاره گیاه گلو سیوم گرندیفلوروم معنی دار نبود. بررسی آماری نتایج حاکی از این امر است که اثر ضد التهابی عصاره گیاه در دوز ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن مشابه با اثرات ضد التهابی ایندومتاسین در دوز ۶ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. براساس این مطالعه عصاره گیاه در مقایسه با داروی مرجع اثر ضد التهابی مناسبی را نشان داد، به گونه‌ای که ED₅₀ عصاره معادل ۱۳/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن محاسبه گردید. بررسی آماری نتایج حاصل از آزمون فرمالین، حاکی از اثرات ضد درد عصاره در دوزهای مورد بررسی ۶۰ تا ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر هر دو فاز اولیه و ثانویه درد ناشی از فرمالین، در مقایسه با کنترل بود. اثر ضد دردی عصاره در دوزهای ۸۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در فاز اولیه درد (۰ تا ۵ دقیقه پس از تزریق فرمالین) بیشتر از اثر ضد دردی مرفین با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و کمتر از اثر ضد دردی مرفین با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بود. در فاز ثانویه درد (۱۵ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین)، اثر ضد دردی عصاره در دوزهای ۷۰، ۸۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بیشتر از اثرات مرفین با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و کمتر از اثرات ضد دردی این دارو در دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بود. پاسخ ضد دردی عصاره، در فاز اولیه و ثانویه درد حاصل از فرمالین، در دوزهای ۸۰ و ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن اختلاف معنی داری را نشان نداد. آزمون فرمالین یک مدل معتبر و قابل اعتماد ضد درد است و حساسیت مناسب را برای اثرات ضد درد بسیاری از گروه‌های دارویی دارا می‌باشد. در این آزمون یک پاسخ دو فازی مشخص مشاهده می‌شود. عوامل ضد درد

گونه بر روی عضلات صاف روده، نای و آنورت کوچکه هندی و خرگوش گزارش شده است (۲۴). بر اساس مطالعه دیگری که بر روی اثرات آلکالوئیدین جدا شده از گلوئیوم عربیکوم صورت پذیرفت اثرات شل کنندگی عضلات صاف ایلئوم رت از این آلکالوئید گزارش گردید (۲۵). با توجه به نتایج به دست آمده، به نظر می‌رسد که اثرات ضد التهاب و ضد دردی مشاهده شده را بتوان به آلکالوئیدهای موجود در این گیاه که از تیره خشخاش می‌باشد، نسبت داد. بدین لحاظ جهت مشخص شدن مکانیسم اثرات فوق، مطالعات آتی بر روی اجزاء جدا شده از عصاره ضروری به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری

در پایان از حمایت‌های مالی حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و همکاری کارکنان محترم آزمایشگاه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

در حالی که آزمون فرمالین پاسخ به محرک‌های درد تأخیری را اندازه‌گیری می‌نماید، بدین لحاظ به موارد بالینی نزدیکتر است (۲۰). با توجه به موارد ذکر شده آزمون صفحه دوآر جهت بررسی اثر عصاره بر هماهنگی حرکات حیوان صورت پذیرفت. نتایج به دست آمده در جدول شماره ۳ نشان می‌دهد که عصاره گیاه گلوئیوم گرندیفلوروم در محدوده دوزهای مورد مطالعه (۶۰ تا ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) فاقد اثر مشخص بر هماهنگی حرکات حیوان در آزمون صفحه دوآر می‌باشد. سمیت حاد عصاره (LD_{50}) در مدت ۷۲ ساعت معادل دوز ۷۹۷/۹۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بود که این امر نشان می‌دهد عصاره در دوزهایی که اثرات ضد التهابی و ضد دردی از خود نشان می‌دهد، سالم و بی‌خطر می‌باشد.

بررسی عصاره مائی گلوئیوم عربیکوم (*Glaucium arabicum*) حاکی از اثرات شل کنندگی عضلانی بر روی عضلات صاف رحم رت و کوچکه هندی می‌باشد (۲۳)، همچنین اثرات ضد اسپاسم، آنتی کولینرژیک و آنتی هیستامینیک نیز از عصاره مائی این

فهرست منابع

1. El- Afifi, Al- Eisawi D, Al- Khalil S, Schiff PL. Alkaloids of *Glaucium grandiflorum*. *J. Nat. Prod.* 1986 Nov-Dec; 49: 1166-1167.
2. Davis PH. *Flora of Turkey*. Vol. 2. Edinburg University Press; 1967. p. 215.
3. Reschinger KH. *Flora Iranica: Papaveraceae*. No. 34. Akademische Druck-U. Verlagsanstalt, Graz- Austria, 1966; p. 3-4.
4. زرگری علی، گیاهان دارویی. چاپ پنجم. تهران: انتشارات دانشگاه تهران، جلد اول، ۱۳۶۹، صفحات ۱۵۴ تا ۱۵۷.
5. Gozler T. Alkaloids of Turkish *Glaucium* Species. *Planta Med.* 1982 Nov; 46: 179-180.
6. Phillipson JD, Gray AI, Askari AAR, Khalil AA. Alkaloids from Iraq species of *Papaveraceae*. *J. Nat. Prod.* 1981 May-June; 44: 296-307.
7. مرتضی سمنانی کتابیون، سعیدی مجید. جداسازی و شناسایی آلکالوئیدهای قسمت‌های هوایی

- activity of 3(2H)-Pyridazinone, derivative in mice. *Life Sciences*. 1999; 65(13): 1381- 1394.
15. Carvalho JCT, Sertie JAA, Barbosa MVJ, Patricio KCM, Caputo LRG, Sartio SJ, Ferreira LP, Bastos JK. Anti-inflammatory activity of the crude extract from the fruits of *Pterodon emarginatus* Vog. *Journal of Ethnopharmacology*. 1999; 64(2): 127-133.
 16. Just MJ, Recio MC, Giner RM, Cullar MJ, Manez A, Bilia A R, Rois JL. Anti-inflammatory activity of unusual lupane saponins from *Bupleurum Fruticescens*. *Plants. Med*. 1998; 64(5): 404-407.
 17. Tjolsen A, Berge OG, Hunskar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*. 1992; 51(1): 5-17.
 18. Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R, Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain*. 1989; 38(3): 347- 352.
 19. Hunskar S, Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non- inflammatory pain. *Pain*. 1987; 30(2): 103- 114.
 20. Rosland JH, Tjoisen, A, Maele B, Hole K. The formalin test in mice, effect of formalin concentration. *Pain*. 1990; 42(3): 235- 242.
 21. Farsam H, Amanlou M, Dehpour AR, Jahaniani F. Anti- inflammatory and گیاه گلوسیوم گرندیفلوروم منطقه سرخه حصار. مجله علمی- پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ۱۳۸۰، سال یازدهم، شماره ۳۰، صفحات ۳۱ تا ۳۷.
 8. Shafiee A, Morteza- Semnani K, Amini M. (+)- Bulbocapnine- B- N-oxide from *Glaucium fimbriigerum*. *J. Nat. Prod*. 1998; 61(12): 1564- 1565.
 9. Shafiee A, Morteza- Semnani K. Grabbine and other alkaloids from the aerial Parts of *Glaucium Paucilobum*. *Planta Medica*. 1998; 64(7): 680.
 10. Shafiee A, Morteza- Semnani K. Alkaloids of *Glaucium Paucilobum* Population Golestan Forest. *J. Sci. I. R Iran*. 1999; 10(4): 229-232.
 11. Chi SCH, Jun HW. Anti- inflammatory activity of ketoprofen gel on carrageenan- induced paw edema in rats. *J. Pharm. Sci*. 1990 Nov; 79: 974- 977.
 12. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of analgesic effects of morphin meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain*. 1977; 4(2): 167-174.
 13. Franzotti EM, Santos CVF, Rodrigues HMSL, Mourao RHV, Andrade MR, Antonioli AR. Anti- inflammatory, analgesic activity and acute toxicity of *sida cordifolia* L.(Malva- braca). *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; 76(1): 273- 278.
 14. Pieretti S, Piaz VD, Matucci R, Giovannoni MP, Galli A. Antinociceptive

- and guinea pig, *Int. J. Pharmacogn.* 1991; 29(4): 241-244.
24. Aqel M, Al- Khalil S, Afifi F, Al- Eisawi D. Effects of *Glaucium arabicum* on smooth muscles of rabbit and guinea pig. *Int. J. Pharmacogn.* 1991; 29(1): 2-8.
25. Abu- Ghalyun Y, Masalmeh A, Al- Khalil S. Effects of allocryptopine, an alkaloid isolated from *Glaucium arabicum* on rat isolated ileum and urinary bladder. *Gen. Pharamacol.* 1997; 29(4): 621- 624.
- analgesic activity of *Biebersteinia multifida* DC, Root extract, *J. Ethnopharm.* 2000; 71(3): 443-447.
22. Hiruma- Lima CA, Gracioso JS, Bighetti EJB, Germosen Robineou L, Souza Brito ARM. The juice of fresh leaves of *Boerhavia diffusa* L (Nyctaginaceae) markedly reduces Pain in mice. *J. Ethnopharm.* 2000; 71(1-2): 267- 274.
23. Al Khalil S, Afifi F, Aqel M. Relaxing effect of an aqueous extract of *Glaucium arabicum* on uterine smooth muscle of rat