

The effect of hydroalcoholic extract of fumaria officinalis leaf on pain and seizure induced by pentylentetrazole in male mice

Fatemeh Taleahmad¹, Mehdi Alizadeh², Fatemeh Nabi², Zahra Kiasalari³, Mohsen Khalili^{3*}, Fariba Ansari²

1. Student Research Committee, Shahed University, Tehran, Iran
2. Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran
3. Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

* Corresponding author e-mail: najafabady@yahoo.com

Citation: Taleahmad F, Alizadeh M, Nabi F, Kiasalari Z, Khalili M. The effect of hydroalcoholic extract of fumaria officinalis leaf on pain and seizure induced by pentylentetrazole in male mice. Daneshvar Medicine 2021; 29(2):31-41.
doi: 10.22070/DANESHMED.2021.12969.0

Abstract

Background and Objective: There are many reports for mutual mechanisms for seizure and pain alleviation. Also with respect to the herbal medicine recommendation in new medicine, in this study we used the extract of an important candidate fumaria officinal for relief of pain and seizure in mice.

Materials and Methods: In our experiments 40 mice were divided to 5 groups (n=8): 1-control 2- positive control and three groups of extract treatment respectively 200, 600 and 800 mg/kg. All of the animal groups were conducted to formalin and tail immersion tests for assessment of pain and finally seizure analysis were done by injection of PTZ (100 mg/kg) to the animals and initiation time (s) for myoclonus, clonus and the tonus signs were measured for seizure analysis.

Results: Our results indicated that the extract in three doses (200, 600 and 800 mg/kg) can reduced the formalin acute and chronic pain. Also the start time for seizure signs i.e, myoclonus, clonus and seizures could elevated markedly in lower doses of the extract (200 and 600 mg/kg).

Conclusion: In addition, treatment of the mice with hydroalcoholic extract of fumaria officinalis leaf could significantly reduce the acute and chronic pain and increase the initiation time of the seizure signs.

Keywords: Pain, formalin, Seizure, PTZ, Fumaria officinalis leaf

Received: 01 Mar 2021
Last revised: 23 June 2021
Accepted: 30 June 2021

بررسی اثر عصاره هیدرو الکلی برگ گیاه شاهتره بر میزان درد و تشنج ناشی از تزریق پنتیلین تترازول در موشهای صحرایی کوچک نر

نویسندگان: فاطمه طالع احمد^۱، مهدی علیزاده^۲، فاطمه نبی^۲، زهرا کیاسالاری^۳، محسن خلیلی^{۳*}، فریا انصاری^۲

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳. مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

Email: Khalili@shahed.ac.ir

*نویسنده مسئول: محسن خلیلی

چکیده

مقدمه و هدف: مطالعات زیادی در مورد مکانیسم های درمان تشنج و کاهش درد وجود دارد. به هرحال با توجه به توصیه های طب گیاهی در این مطالعه از عصاره برگ گیاه شاهتره برای تسکین درد و تشنج در موش های کوچک صحرایی استفاده شده است.

مواد و روش ها: در این بررسی ۴۰ سر موش صحرایی کوچک به ۵ گروه ۱-کنترل ۲-کنترل مثبت و سه گروه عصاره با دوزهای ۲۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم برکیلوگرم تقسیم شدند. همه حیوانات وارد آزمون فرمالین و قوطه وری دم در آب برای آنالیز درد شدند سپس با تزریق پنتیلین تترازول (100 mg/kg) و محاسبه زمان شروع علائم میوکلونوس، کلونوس و تونوس به بررسی تشنج در این موش ها پرداخته شد.

یافته ها: نتایج نشان داد عصاره در سه دوز ۲۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم می تواند باعث کاهش درد حاد و مزمن ناشی از فرمالین شود. همچنین زمان شروع رفتارهای تشنج یعنی میوکلونوس، کلونوس و تشنج می تواند با دوزهای کمتر عصاره ۲۰۰ و ۶۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به طور قابل توجهی افزایش یابد.

نتیجه گیری: بطور کلی درمان موش ها با عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شاهتره می تواند باعث کاهش درد حاد و مزمن گشته و زمان شروع علائم تشنج را بطور معنی داری افزایش دهد.

واژه های کلیدی: درد، فرمالین، تشنج، پنتیلین تترازول برگ گیاه شاهتره

مقاله پژوهشی

دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۱
آخرین اصلاح ها: ۱۴۰۰/۰۴/۰۲
پذیرش: ۱۴۰۰/۰۴/۰۹

مقدمه

درد حسی ناخوشایند و تجربه ایی احساسی، همراه با آسیب بافتی واقعی یا آسیب به نوع دیگری از بافت می باشد (۱). احساس درد از علائم مهم تعدادی از بیماریهاست و با توجه به نوع درد و محل احساس آن می توان بعضی از بیماریها را تشخیص داد و نهایتاً مداوا نمود (۲). درد احساس تجربه ای رایج مانند نیشگون گرفتن انگشت، سوزش انگشت، قرار دادن نمک بر روی زخم و ضربه زدن به استخوان آرنج می باشد. درد به علت تحریک نوسیسپتورها در سیستم عصبی محیطی و یا آسیب یا خرابی سیستم عصبی مرکزی یا پیرامونی می باشد. بعضاً دیده شده درد در نواحی چپ بدن رابطه مستقیم با خارش پشت فرد دارد که علم پزشکی از این رابطه انگشت به دهان مانده است درد با خارش پشت به مراتب بهتر می شود (۳). بیشتر دردها بی درنگ پس از آن که محرک دردناک حذف می شود برطرف شده و بدن التیام می یابد، اما گاهی اوقات درد همچنان با حذف محرک ها و بهبود ظاهری بدن ادامه می یابد. گاهی درد به دلیل فقدان شرایط قابل تشخیص آسیب افزایش می یابد (۴). حمایت های اجتماعی، هیجان در ورزش یا جنگ و حواس پرتی همه نقش قابل توجهی در کم و زیاد کردن شدت درد یا ناخوشنودی آن دارند (۵). طبقه بندی های مختلفی برای درد وجود دارد که با توجه به نوع محرک و محل آسیب و میزان شدت درد و نوع فیبرهای انتقال دهنده پیام عصبی، به درد حاد و مزمن و درد سریع و آهسته و دردهای مبهم و درد احساسی و دردهای سطحی و عمقی و دردهای خیالی طبقه بندی می شوند (۶).

تشنج بروز یک فعالیت نورونی همزمان غیر طبیعی و شدید در مغز است. و در واقع تغییر ناگهانی و موقتی در عملکرد مغز است که به علت تخلیه الکتریکی گروهی از سلولهای عصبی ایجاد می شود (۷). در این حالت سطح پایه تحریک پذیری CNS از آستانه بحرانی بالاتر می رود و حملات تشنج آغاز می شود که می تواند به صورت تغییر در وضعیت روانی، سطح هوشیاری، حرکات تونیک و کلونیک بروز پیدا کند که در اصطلاح عامیانه به آن غش گفته می شود (۸). تشنج یک بیماری نیست بلکه نشانه ای از نقایص زمینه ای، آسیب یا بیماری است. معمولاً بیمار

قبل از شروع حالت تشنج علائم غیرطبیعی را احساس می کند که موسوم به آئورا (Aura) می باشد. که شامل توهمات بویایی، بینایی و شنوایی و چشایی است. احساس ناخوشایند در معده اضطراب و سرگیجه می باشد. در مواردی بدن بیمار منقبض می شود. یکی از مهمترین علل تشنج صرع می باشد (۹). تشنج علاوه بر علل صرعی به دلیل عواملی مانند سن، تب بالا (۱۱) درجه سانتیگراد، ضربه مغزی، تورم و سکنه مغزی، اختلالات الکترولیتی، سوء مصرف الکل، کمبود ویتامین D مصرف داروهای غیرقانونی و مخدر، هیپوگلیسمی، خستگی، افت فشار خون، میگرن، کمبود خواب و مسمومیت ها بوجود می آید (۱۰،۱۱).

این ویژگی ها از درد و تشنج بسیارآزار دهنده می باشند و محدودیت هایی را برای افراد ایجاد می کنند تمایل بیماران را به مصرف داروهای شیمیایی افزایش می دهند. مصرف داروهای شیمیایی معمولاً علاوه بر عدم درمان قطعی عوارض بسیاری دارند لذا توجه محققان بسیاری به گیاهان دارویی معطوف شده است. در این ارتباط طب سنتی و گیاهان دارویی جهت دستیابی به داروهای کم خطر و با حداقل عوارض جانبی منبع مناسبی جهت یافتن داروهای ضد درد می باشند (۱۴-۱۲).

شاهتره

شاهتره با نام علمی *Fumaria officinalis* گیاهی علفی از تیره شقایقیان، یکساله با ساقه ای شکننده کوتاه و شاخه دار است. اندام هوایی این گیاه بخش دارویی آن را تشکیل می دهد که دارای طعم تلخ، سبز رنگ و بدون بو است (۱۵). این گیاه بومی اروپا و آسیاست. گونه دارویی این گیاه در نواحی شمالی ایران، دامنه های زاگرس بخصوص کردستان و بیجار، ارتفاعات مشهد و در ورامین و تهران یافت می شود. شاهتره حاوی حدود یک درصد آلکالوئید است که اکثراً از مشتقات بنزیل ایتروکینولین می باشد. مهمترین آلکالوئیدهای شاهتره شامل فومارین (پروتوئین)، فوماریلین و سیناکسین هستند (۱۶). از دیگر ترکیبات مهم شاهتره می توان فلاوونوئیدها و اسیدهای گیاهی به ویژه اسید فوماریک و موسیلاژ را نام برد. از این گیاه برای تسکین درد، پایین آوردن تب، جلوگیری از خونریزی، سم زدایی بدن، درمان بیماری های انگلی و درمان کبد و یرقان،

میگرن و اختلالات دستگاه گوارش استفاده می کنند (۱۷). این گیاه خاصیت آنتی هیستامینی دارد و کاهش دهنده تپش قلب، ضد اسپاسم، ضد تورم، ادرارآور و آرام بخش و کاهنده فشارخون بالا می باشد. گیاه شاهتره در درمان التهاب غدد لنفاوی موثر است و همچنین از آن در درمان برخی از سرطان ها استفاده می شود. با افزایش تعریق بدن به کاهش تب کمک می کند. یکی از خواصی که از نظر علمی برای این گیاه اثبات شده است خاصیت صفرا آوری آن است که به دلیل وجود آلکالوئید و پروتوئین آن است که باعث کاهش صفرا می شود. و از آن برای رفع مشکلات صفراوی استفاده شد (۱۸).

در مطالعه ای مشخص شد که شاهتره دارای خاصیت آنتی اکسیدانی است و در طب سنتی برای تقویت قوای جنسی از آن استفاده می شود و عصاره آن باعث افزایش معنی داری در سلول های مولد اسپرم و افزایش میزان باروری می گردد (۱۹). در پژوهشی دیگری با انجام آزمایشهای مختلف بر روی موشهای سوری دریافتند که عصاره آبی - اتانولی گیاه شاهتره اثرات محافظتی اختصاصی بر روی سمیت کبدی القا شده به وسیله پاراستامول از خود نشان داد (۲۰). همچنین مشخص شده تجویز آلکالوئیدهای بخش هوایی گیاه شاهتره بر روی مدل های درد ناشی از اسید استیک در حیوانات آزمایشگاهی موثر است (۲۱).

با توجه به اینکه در طب سنتی ایران برای گیاه شاهتره خاصیت ضد دردی (۱۵) ذکر شده است، معمولا گیاهان موثر در تسکین درد دارای خواص درمانی متفاوتی هستند که به عنوان ضد التهابی و صفراوری (۱۶،۱۸) ضد نقرس و دردهای روماتیسمی، خواص آنتی اکسیدانی و ضد تشنجی نیز ذکر شده است (۲۲،۲۳). لذا در این پژوهش اثرات عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شاهتره در آزمون درد، فرمالین (۲۴) و قوطه وری دم در آب داغ (۲۵) و در آزمون تشنج مدل شیمیایی تزریق پنتلین تترازول (۲۶). پرداخته شده است.

با توجه به اینکه در طب سنتی ایران برای گیاه شاهتره خاصیت ضد دردی (۱۵) ذکر شده است، معمولا گیاهان موثر در تسکین درد دارای خواص درمانی متفاوتی هستند که به عنوان ضد التهابی و صفراوری (۱۶،۱۸) ضد نقرس و دردهای روماتیسمی، خواص آنتی اکسیدانی و ضد تشنجی نیز ذکر شده است (۲۲،۲۳). لذا در این پژوهش اثرات عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شاهتره در آزمون درد، فرمالین (۲۴) و قوطه وری دم در آب داغ (۲۵) و در آزمون تشنج مدل شیمیایی تزریق پنتلین تترازول (۲۶). پرداخته شده است.

مواد و روش ها

حیوانات

در این پژوهش تعداد ۴۰ سر موش صحرایی کوچک به وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم از نژاد NMARI (موسسه تحقیقات

روش عصاره گیری

ابتدا ۳ کیلوگرم گیاه شاهتره تمیز و پس از آنکه آسیاب شد به مقدار ۴۹۶ گرم پودرآماده شده با الکل متانول ۷۰٪ مخلوط شد. به مدت ۷۲ ساعت در محیط تاریک آزمایشگاه نگهداری و پس از آن توسط کاغذ صافی به دفعات صاف شد تا محلولی صاف و زلال حاصل شود. محلول صاف شده به مدت کافی در بن ماری در حرارت بین ۶۰-۷۵ درجه سانتیگراد قرار داده گرفت تا الکل و آب اضافه آن تبخیر شود. به این ترتیب ۲۹۶ گرم عصاره آبی الکی برگ گیاه شاهتره برای پژوهش آماده شد. که در ظرف شیشه ای قرار گرفت و در دمای ۴ درجه سانتیگراد نگهداری شد. برای تهیه دوزهای انتخابی مقدار لازم از عصاره را با حلال توئین ۶۰ درصد (۳۰) که به شکل قطره قطره اضافه می شد بصورت محلول و سپس با حجم مورد نظر از محلول نرمال سالین دوز داروی مورد نظر بدست می آمد.

تست قوطه وری در آب داغ (Tail immersion)

در ابتدا دمای آب بشر مورد استفاده توسط وسیله گرمایشی به حدود ۵۲ درجه سانتیگراد رسانیده و در این دما ثابت شد. سپس با تبت زمان گذاشتن دم موش ها در آب داغ و فاصله آن با زمان پس کشیدن دم از آب داغ توسط یک کروномتر بعنوان آستانه درد آب داغ مورد سنجش قرار گرفت (۳۱). در این بررسی، گروه کنترل بدون تزریق دارو یا عصاره و در گروه های کنترل مثبت تزریق داروی سدیم سالیسیلات به مقدار ۲۸۲۰۰ mg/kg) و در گروههای

اتمام مراحل آزمایش موش ها به مدت نیم ساعت تحت نظر قراردادده شدند و تعداد مرگ و میر آنها ثبت شد.

روش آماری

نتایج پس از بررسی پارامتریک بودن داده ها، با آنالیز واریانس یک طرفه مقایسه بین گروهها انجام شد و برای مقایسه بین هر دو گروه از آزمون پست تست توکی استفاده شد. از برنامه اکسل ۲۰۱۳ برای رسم نمودارها استفاده شد.

نتایج

اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکلی برگ گیاه شاهتره بر میزان درد حاد ناشی از تزریق فرمالین در آزمون تعداد لیسیدن پا

یافته های این تحقیق در رابطه با درد القاء شده با فرمالین نشان داد که عصاره در هر سه دوز ۲۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰ میلیگرم برکیلو در کاهش میزان درد حاد ناشی از تزریق فرمالین که با بررسی تعداد لیسیدن های کف پا به تفکیک زمان بندی و در مقایسه با گروه کنترل و گروه کنترل مثبت تحت درمان با سدیم سالیسیلات انجام شد اثرات معنی داری را نشان داد (نمواد ۱). تزریق دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره در دقیقه های ۵ و ۱۰ اثرات معنی داری را در مقایسه با گروه کنترل و کنترل مثبت نشان داد ($P < 0.05$). همچنین تزریق دوز ۶۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره در دقیقه های ۵ و ۱۰ اثر معنی داری را در کاهش درد حاد در مقایسه با گروه کنترل و کنترل مثبت نشان داد ($P < 0.05$). علاوه بر این داده های ما نشان دادند که تزریق دوز ۸۰۰ میلی گرم برکیلوگرم عصاره تقریباً در تمام طول دوره بررسی درد (۴۰-۵ دقیقه) اثر معنی داری در جهت کاهش درد حاد و مزمن نسبت به سایر گروه ها و حتی گروه تحت درمان با سدیم سالیسیلات نشان داشته است ($P < 0.05$).

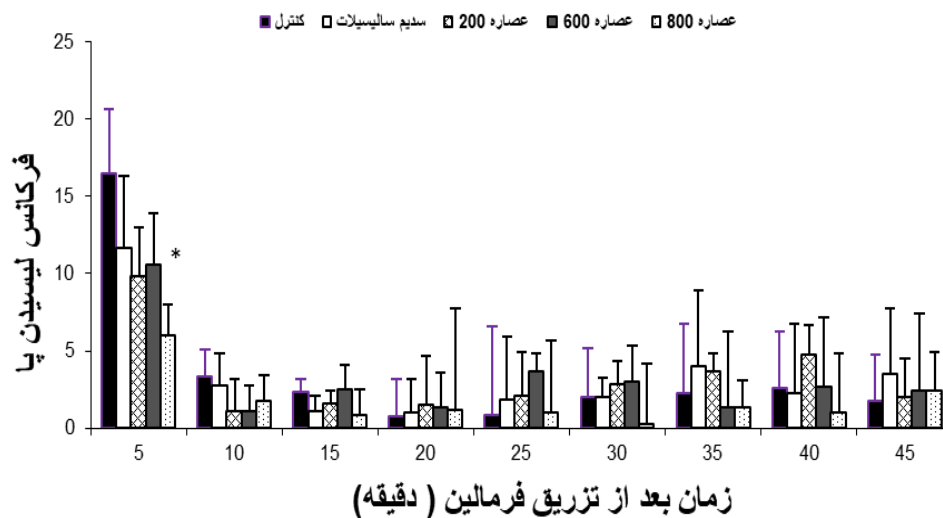
تحت بررسی با عصاره ابتدا دوز مورد نظر عصاره تزریق شد و آزمون را در فواصل ۲، ۵، ۱۵ و ۲۰ دقیقه بعد از تزریق عصاره و یا داروی سدیم سالیسیلات انجام دادیم.

آزمون فرمالین

در ابتدا فرمالین با غلظت ۲/۵ درصد با حجم ۵۰ میکرو لیتر به کف پنجه عقب حیوان تزریق شد. در این آزمون، رفتار حیوان به صورت تعداد و مدت زمان لیسیدن کف پا به عنوان مقیاس درد به مدت ۴۵ دقیقه بررسی شد (۳۲). در گروه کنترل بدون تزریق دارو و عصاره مورد نظر فقط تزریق فرمالین انجام شد. در گروه کنترل مثبت ابتدا داروی سدیم سالیسیلات داخل صفاقی تزریق شد و ۳۰ دقیقه بعد فرمالین به کف پنجه عقب تزریق شد و بلافاصله به مدت ۴۵ دقیقه تعداد و مدت واکنش بررسی شد و اثر ضد دردی با گروه دریافت کننده عصاره مقایسه شد. در گروههای دریافت کننده عصاره ابتدا دوز مورد نظر عصاره به شکل داخل صفاقی تزریق شد و ۳۰ دقیقه بعد فرمالین به کف پنجه عقب تزریق شد و بلافاصله به مدت ۴۵ دقیقه تعداد و مدت واکنش لیسیدن کف پا بررسی و ثبت شد.

اثر عصاره هیدرو الکلی برگ گیاه شاهتره بر تشنج ناشی از تزریق پنتیلین تترازول

در این پژوهش برای ایجاد تشنج در گروههای تحت بررسی داروی پنتیلین تترازول (PTZ) با دوز mg/kg 100 بصورت داخل صفاقی مورد استفاده قرار گرفت (۲۵). در گروه کنترل مثبت ابتدا داروی ضد تشنج والپروئیک اسید با دوز mg/kg ۲۵۰ تزریق (۲۸) و ۳۰ دقیقه پس از آن داروی PTZ اعمال و مراحل تشنج ثبت شد. مراحل تشنج ثبت شده بترتیب شامل ۴ مرحله ۱- میوکلونوس ۲- کلونوس (3-Jerk- تونوس) (Seizure) 4- اکستنشن اندام های عقبی (HLTE) بودند. در گروههای درمان، عصاره گیاه با دوزهای ۲۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰ میلیگرم برکیلوگرم حیوان بصورت داخل صفاقی و ۳۰ دقیقه قبل از تزریق داروی PTZ تزریق شد. پس از

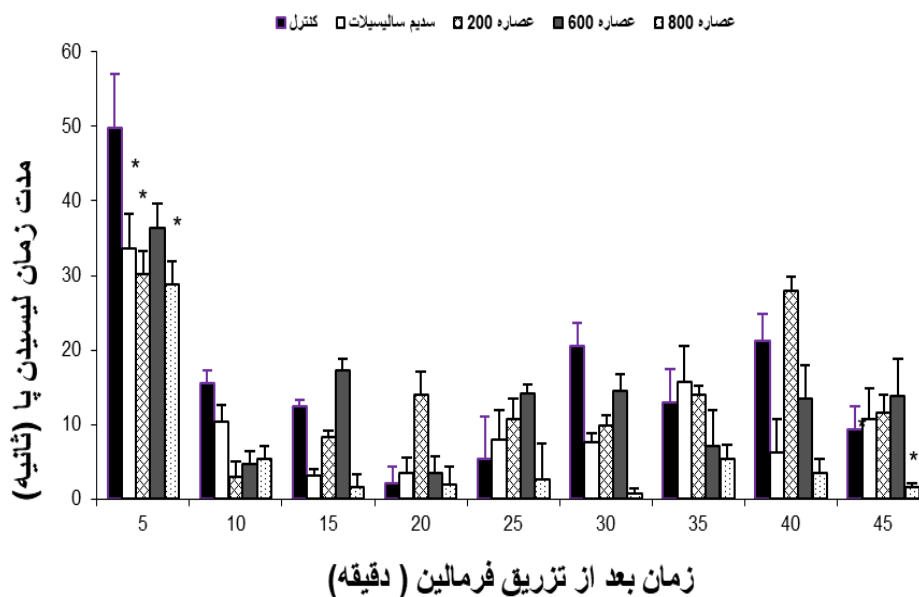


نمودار ۱. تعداد لیسیدن‌های پنجه پا در اثر درد ناشی از تزریق فرمالین

مقایسه با گروه کنترل و کنترل مثبت تحت درمان با سدیم سالیسیلات کاهش معنی داری را در میزان درد نشان داد ($p < 0.05$). همچنین تزریق دوز ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم برکیلوگرم عصاره تشریبا در طول مدت آزمون (۴۵-۵ دقیقه) کاهش معنی داری را در ایجاد درد در این آزمون نشان دارد ($p < 0.05$).

اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکلی برگ گیاه شاهتره بر میزان درد ناشی از تزریق فرمالین در آزمون مدت زمان لیسیدن پا

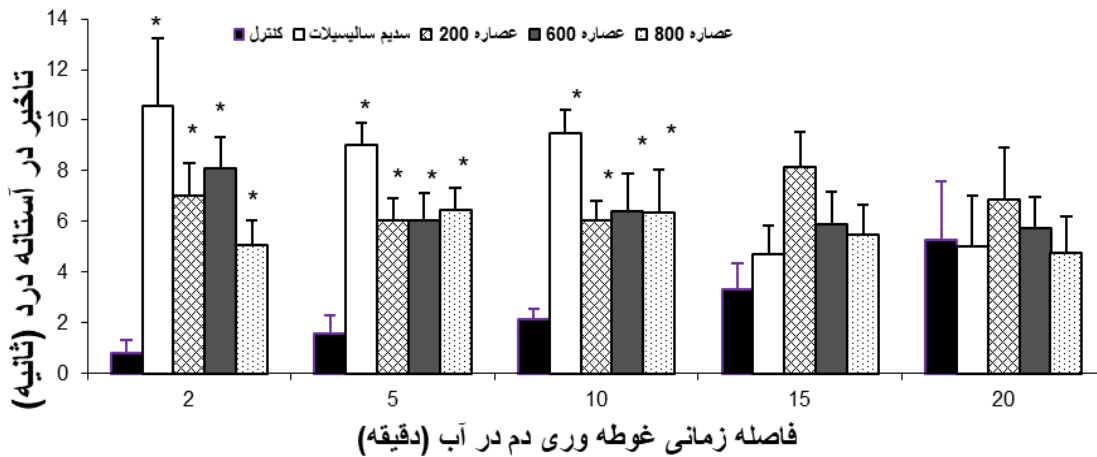
با توجه به نمودار ۲، عصاره آبی الکلی برگ گیاه شاهتره در دوزهای ۲۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروههای کنترل و گروه کنترل مثبت تحت درمان با داروی ضد درد سدیم سالیسیلات میزان درد مزمن را به میزان قابل توجهی کاهش داد. تزریق عصاره با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم توانست در دقیقه های ۵ تا ۳۵ در



نمودار ۲. مدت زمان لیسیدن پنجه پا

با گروه کنترل اثرات ضد دردی مشخصی را اعمال کند که این اثر در زمان های ۱۵ و ۲۰ دقیقه واضحتر می باشد.

اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکی برگ گیاه شاهتره بر میزان آستانه درد ناشی قوطه وری دم در آب داغ
با توجه به نمودار ۳، مشخص شد که عصاره در هر سه دوز بکار رفته توانسته است در دقایق ۵ الی ۲۰ در مقایسه



نمودار ۳. میزان تأخیر در آستانه درد

دوزهای ۲۰۰ و ۶۰۰ میلی گرم بر کیلو زمان شروع تشنج و رفتارهای تشنجی مانند میوکلونیک، کلونیک، تنوس و اکستنشن اندام عقبی در مقایسه با گروههای کنترل و گروه کنترل مثبت تحت درمان با داروی ضد تشنج والپریک اسید به طور معنی داری افزایش داد.

اثر عصاره آبی الکی برگ گیاه شاهتره بر میزان تشنج ناشی از تزریق پنتلین تترازول و مقایسه با گروههای کنترل و کنترل مثبت تحت درمان با داروی ضد تشنج والپریک اسید
با توجه به جدول ۱ و مقایسه و آنالیز داده های به دست آمده مشاهده شد که عصاره آبی الکی برگ گیاه شاهتره در

جدول ۱. مدت زمان شروع پارامترهای تشنج

زمان شروع تشنج (ثانیه)	کنترل	والپروئیک اسید	دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم	دوز ۶۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم	دوز ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم
میوکلونیک	1011/48±2/21	46/55±6/91	107/55±9/33	92/32±12/6	37/69±8/95
کلونیک	65/22±7/65	131±11/23	318/33±34/4	218/50±19/30	81/61±11/54
تنوس	78/77±8/33	180/7±19/57	449/33±53/68	295/12±21/32	129/39±13/48
اکستنشن اندام عقبی	89/42±7/14	186/77±21/34	428/37±47/7	165/855±14/23	149/33±11/98

بحث

در تحقیقاتی که تاکنون انجام گرفته مشخص شده است که شاهتره حاوی حدود یک درصد آلکالوئید است که اکثراً از مشتقات بنزیل ایتروکینولین است. مهمترین آلکالوئیدهای شاهتره شامل فومارین (پروتوئین)، فوماریلین و سیناکسین هستند (۱۶). از دیگر ترکیبات مهم شاهتره می توان فلاوونوئیدها و اسیدهای گیاهی به ویژه اسید فوماریک و موسیلاژ را نام برد (۱۷). شاهتره دارای خاصیت آنتی اکسیدانی است و عصاره آن باعث افزایش معنی داری در سلول های مولد اسپرم و در نتیجه افزایش میزان باروری شده است (۱۹). همچنین عصاره آبی- اتانولی گیاه شاهتره اثرات محافظتی اختصاصی بر روی سمیت کبدی القا شده به وسیله پاراستامول را نشان داد (۲۰). تجویز خوراکی آلکالوئیدهای بخش هوایی گیاه شاهتره بر روی مدل های درد ناشی از اسید استیک و فرمالین به طور قابل توجهی باعث مهار اسید استیک و کاهش مدت زمان لیسیدن پنجه ناشی از فرمالین شد (۲۱).

در این پژوهش که اثرات ضد دردی و ضد تشنجی عصاره هیدروالکلی برگ گیاه شاهتره با آزمون فرمالین و قوطه وری دم در آب داغ و آزمون PTZ بررسی شد. نتایج نشان داد که عصاره در دوزهایی که استفاده شد اثرات ضد دردی معنی داری را در مقایسه با گروه کنترل و کنترل مثبت تحت درمان با داروی سدیم سالیسیلات در کاهش میزان درد حاد و آستانه درد را نشان داد. با توجه به نتایج به دست آمده مشخص شد که تمام دوزهای مورد نظر عصاره در دقیقه های ۵ و ۱۰ بعد از تزریق فرمالین کاهش معنی داری در میزان درد حاد در مقایسه با گروه کنترل و کنترل مثبت تحت درمان با داروی سدیم سالیسیلات را نشان می دهد. همچنین تمام دوزهای مورد نظر عصاره کاهش معنی داری را در میزان درد مزمن در مقایسه با گروه کنترل و کنترل مثبت تحت درمان با داروی سدیم سالیسیلات نشان داد که این اثر در دوز ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم متمایز می باشد. همچنین با توجه به نتایج به

دست آمده عصاره در هر سه دوز مورد نظر کاهش معنی داری در میزان تاخیر در آستانه درد را در مقایسه با گروه کنترل و کنترل مثبت تحت درمان با سدیم سالیسیلات را نشان داد. در بررسی اثرات ضد تشنجی عصاره با توجه به نتایج به دست آمده مشاهده شد که عصاره در دوزهای ۲۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم مدت زمان شروع تشنج و رفتارهای تشنجی را در مقایسه با گروه کنترل و کنترل مثبت تحت درمان با داروی ضد تشنج والپروئیک اسید را افزایش داد.

نتیجه گیری

با توجه به بررسی های انجام شده در تست درد و تشنج و نتایج حاصل از این بررسی ها مشخص شد که عصاره آبی الکلی برگ گیاه شاهتره، در مدت زمان شروع آستانه درد تاخیر ایجاد کرد و در آزمون هایی که برای بررسی تست درد انجام شد، میزان درد حاد و درد مزمن را به طور قابل توجهی کاهش داد. همچنین در بررسی تست تشنج و رفتارهای تشنجی مشخص شد که عصاره در دوزهای ۲۰۰ و ۶۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم زمان شروع تشنج و رفتارهای تشنجی مانند میوکلونیک، کلونیک، تنوس و اکستنشن اندام عقبی را به میزان قابل توجهی افزایش داد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد انجام گرفت و نویسندگان این مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از سرکار خانم دکتر حشمتی اعلام می دارند و همچنین از سرکار خانم فریبا انصاری کارشناس محترم گروه فیزیولوژی پزشکی دانشگاه شاهد به پاس همکاری ایشان در اجرای این پژوهش کمال تشکر و قدردانی را دارند.

1. Maldacker J. Preclinical investigations with mistletoe (*Viscum album* L.) extract Iscador. *Arzneimittel for schung* 2006; 56(6A):497-507. doi: 10.1055/s-0031-1296817.
2. Bjorkman R. Central antinociceptive effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 103:1-44.
3. Woolf CG, Maninon RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999; 353(9168):1959-64. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01307-0.
4. Reivik B, Borchgrevink H, Allen PC, Rose Land SM, Hals L, Kvaristain EK, et al. Assessment of pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 101(1):17-24. doi: 10.1093/bja/aen103.
5. Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of Visceral Pain. *Comprehensive Physiology* 2016; 6(4):1609-1633. doi: 10.1002/cphy.c150049.
6. Jiang H, Cui H, Wang T, Shimada S, Sun R, Tan Z, Ma c, La Motte RH. CCL2/CCR2 signaling elicits itch- and pain-like behavior in a murine model of allergic contact dermatitis. *Brain, Behavior, and Immunity* 2019; 464-473. doi: 10.1016/j.bbi.2019.04.026.
7. Metcalf CS, Huntsman M, Garcia G, Kochanski AK, Chikinda M, Watanabe E, et al. Music-Enhanced Analgesia and Antiseizure Activities in Animal Models of Pain and Epilepsy: Toward Preclinical Studies Supporting Development of Digital Therapeutics and Their Combinations With Pharmaceutical Drugs *Frontiers in Neurology* 2019; 10:277. doi: 10.3389/fneur.2019.00277. eCollection 2019.
8. Huber R, Ludtke R. Effects of a mistletoe preparation with defined lectin content on chronic hepatitis C: an individually controlled cohort study. *European Journal Medicine Research* 2001; 6(9):399-405. PMID: 11669085
9. Onay-Ucar E, Karagon A, Arda N . Antioxidant activity of *Viscum album* ssp. *album*. *Fitoterapia* 2006; 556-60.
10. Katzung B.G. Basic and clinical pharmacology. ISBN: 978-0-07-176402-5 MHID: 0-07-176402-X The material in this eBook also appears in the print version of this title: ISBN: 978-0-07-176401-8, MHID: 0-07-176401-1.
11. Long X, Yuan F, Zhao J, Song C, Zhao Z, Zhang Y, et al. Long-term seizure outcome in patients with status epilepticus due to acute encephalitis. *Seizure* 2019; 69:70-75. doi: 10.1016/j.seizure.2019.04.005.
12. Huang R, Bell-horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe J A, Dillon G H. Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptors: mechanism and site of action. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001; 298(3):986-95. PMID: 11504794
13. Davis R, Peters. D.H and Mc Taris D.B. Valproic acid a reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47(2):332-72.
14. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2012; 18.
15. Sepehri G.R, Sheibani V, Pahlavan Y, Afarinesh Khaki MR, Esmail Pour Bezenjani Kh, Pahlavan B. Effect of intracerebroventricular injection of aqueous extract of *Origanum vulgare* L. ssp. *virde* on pain threshold in male rats. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences* 2011; 11(1): 52-58

16. Ghasemi Dehkordi NA, Sajadi SE, Ghanadi AR, Amanzadeh Y, Azadbakht M, Asghari GHR, et al. Iranian Herbal Pharmacopoeia. Hakim research Journal 2003; 6(3): 63-69.
17. Mozafarian, V. Dictionary of Iranian Plant Names: Latin-English-Persian. ASIN: B005SFUIGI. Publisher: Farhang Moaser (January 1, 1998). ISBN-10: 9645545404. ISBN-13: 978-9645545404. P: 238.
18. Zargari A. Medicinal plants. Seventh chap. Tehran University Publishing, Tehran 1376; 72: 166.
19. Jowkar F, Jamshidzadeh A, Mirzadeh Yazdi A, Pasalar M. The effects of fumaria parviflora L extract on chronic hand eczema: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. Iranian Red Crescent Medical Journal 2011; 13(11):824-8. PMID: 22737422.
20. Gilani Ah, Janbaz Kh, Akhtar Ms. Selective protective effect extract from Fumaria parviflora on paracetamol-induced hepatotoxicity. General Pharmacology 1996; 27(6):979-83. doi: 10.1016/0306-3623(95)02140-x.
21. Bribi N, Algieri F, Rodriguez-Nogales A, Vezza T, Garrido-Mesa J, Utrilla MP, et al. Intestinal anti-inflammatory effects of total alkaloid extract from Fumaria capreolata in the DNBS model of mice colitis and intestinal epithelial CMT93 cells. Phytomedicine 2016; 23(9):901-13. doi: 10.1016/j.phymed.2016.05.003.
22. Miladi Gorji H, Rashidi Pour A, Vafaei AA, Taherian AA. Opioid receptors role on anti-nociceptive effects of the aqueous extracts of Melissa Officinalis in mice. Hormozgan Medical Journal 2006; 10(1):23-28.
23. Dashti-Rahmatabadi M, Vahidi Merjardi A, Pilavaran A, Farzan F. Antinociceptive effect of cinnamon extract on formalin-induced pain in Rat. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences 2009; 17 (2):190-199.
24. Gelgor L, Butkow N, Mitchell D. Effects of systemic non-steroidal anti-inflammatory drugs on nociception during tail ischaemia and on reperfusion hyperalgesia in rats. British Journal of Pharmacology 1992; 105(2): 412-416. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb14267.x>
25. Kanui TI, Karim F, Towett PK. The formalin test in the naked male rats (*Heterocephalus glaber*): analgesic effects of morphine, nefopam and paracetamol. Brain Research 1993; 600(1):123-6. doi: 10.1016/0006-8993(93)90409-g.
26. Janahmadi M, Niazi F, Danyali S. Effects of the fruit essential oil of Cuminum cyminum Linn. (Apiaceae) on pentylenetetrazol-induced epileptiform activity in F1 neurones of *Helix aspersa*. Journal of Ethnopharmacology 2006; 104(1-2):278-82. doi: 10.1016/j.jep.2005.09.019.
27. Fred H. Cate. Transportation of Animals – Guidelines. Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) Office of Research Compliance (ORC). Bloomington, IN 47408. <https://research.iu.edu/policies/bloomingt-on-animal-care-and-use.html>.
28. Dray A, Urban L. New Pharmacological strategies for pain relief. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 1996; 36:253-80. doi: 10.1146/annurev.pa.36.040196.001345.
29. Porter M.R. Handbook of surfactants 1994; 168-200. ISBN 978-0-7514-0170-7. Springer Netherlands.
30. Tjolsen A, Berge O.G, Hunskar S, Rosland J.H, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. Pain 1992; 51(1):5-17. doi: 10.1016/0304-3959(92)90003-T.
31. Rebrov IG, Karpova MN, Andreev AA, Kuzina OS, Kalinina MS, Abrosimove IY, et al. Effect of single injection of pentylenetetrazole in a

subconvulsive dose on Cl⁻ conductance of the GABAA-receptor complex. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2004; 137(1):13-6. doi: 10.1023/b:bebm.0000024374.01961.23.

32. Eisenberger NI, Lieberman M. Why it hurts to be left out: The neurocognitive overlap between physical and social pain. American Psychological Association. 2005. Corpus ID: 16944310.