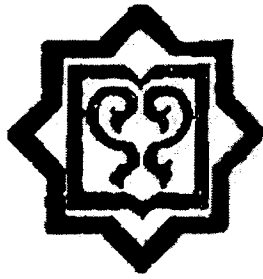


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

1E9VEN



دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان

بررسی اثر ضد درد قاووت کرمانی با آزمون های فرمالین،
Hot plate و Tail flick در موش سوری

توسط

مسعود انجم شعاع

به راهنمایی

دکتر فریبا شریفی فر

دکتر وحید شیبانی

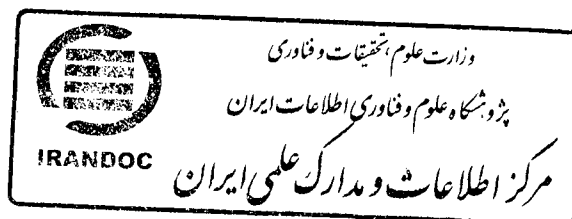
دکتر شیرین پور نور محمدی

۱۳۸۹ / ۱۰ / ۱۲

دکتر غلامرضا دهقان

۱۴۹۷۴۸

شماره پایان نامه ۵۵۵



تابستان ۱۳۸۹

تقدیم به:

مادر مهربان و پدر عزیزم که همواره چراغ دلم را به نور امید روشن نگه داشتند

باتشکر و سپاس فراوان از

استاد گرامی
خانم دکتر فریبا شریفی فر

با تشکر از

اساتید محترم
دکتر وحید شیبانی، دکتر شیرین پور نور محمدی و دکتر غلامرضا دهقان

و با سپاس از

دوست عزیزم
مصطفی باقری نیا

خلاصه فارسی:

عنوان: بررسی اثر ضد درد قاووت کرمانی با آزمون های فرمالین، Hot plate و Tail flick در موش سوری.

مقدمه: با توجه به اهمیت مطالعات اتنوفارماکولوژی، و نیز دستیابی به ترکیبات طبیعی با اثر ضد درد، قاووت یا قوتو که یکی از فرآورده های سستی کرمان می باشد، از نظر اثر ضد دردی با داروی ایبوپروفن مورد مقایسه قرار گرفته است.

روش کار: برای انجام آزمایشات دو دوز خوراکی ۱۲g/kg و ۲۴g/kg از قاووت به مدت ۱۴ روز در دو گروه موش سوری (۶ حیوان تصادفی در هر گروه) استفاده گردید و میزان بی دردی توسط سه آزمون فرمالین، Hot plate و Tail flick در مقایسه با دوز ۱۰۰mg/kg ایبوپروفن مورد مقایسه قرار گرفت (دوز های قاووت بر اساس مصرف خوراکی آن در انسان تعیین گردید).

نتایج: بر اساس نتایج به دست آمده تنها دوز ۲۴g/kg از قاووت در فاز مزمن آزمون فرمالین دارای اثر ضد درد بوده که دارای اختلاف معنی دار با گروه کنترل می باشد ($p < 0.05$). در روش های Hot plate و Tail flick هیچ کدام از دوز های قاووت با کنترل اختلاف معنی داری را نشان نمی دهند ($p < 0.05$). در تست های فرمالین و Hot plate داروی ایبوپروفن اختلاف معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان می دهد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج مشاهده شده تنها اثر ضد دردی مشاهده شده از قاووت در فاز مزمن تست فرمالین و دوز ۲۴g/kg بوده است که نشان دهنده اثر ضد التهاب قاووت می باشد و این فرآورده دارای اثرات ضد درد مرکزی نمی باشد.

کلمات کلیدی: قاووت، اثر ضد دردی، تست فرمالین، تست Hot plate، تست Tail flick.

خلاصه انگلیسی:

Title: Study of antinociceptive effect of Kerman Ghavoot by formalin, Hot plate and Tail flick tests.

Introduction: Regarding the importance of ethnobotanic investigations and the need of natural antinociceptive agents, the antinociceptive effect of Ghavoot (Ghovatoo) as a traditional preparation of Kerman was studied in comparison with Ibuprofen.

Methods: Ghavoot was administered orally at two doses of 12 g/kg and 24 g/kg for 14 days, (randomly 6 animal in each group). The antinociceptive effect of Ghavoot was studied using Formalin test, Hot plate test and Tail flick test in comparison with Ibuprofen (100mg/kg).

Results: According to the results, only the dose of 24g/kg of Ghavoot has shown antinociceptive effect in the chronic phase of Formalin test, wich was significantly different from the results of control group. Ibuprofen has shown significant antinociceptive effect in Formalin and Hot plate methods in comparison with control group.

Conclusions: On the basis of the observed results, the antinociceptive effect of the dose of 24 g/kg Ghavoot in chronic phase of Formalin test indicates the anti-inflammatory effect of Ghavoot. This preparation did not show the central anti nociceptive effect.

Key words: Ghavoot, antinociceptive effect, Formalin test, Hot plate test, Tail flick test.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

I خلاصه فارسی پایان نامه
III خلاصه انگلیسی پایان نامه
IV فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه

۲ ۱-۱- پیش گفتار و هدف
۳ ۱-۲- درد
۳ ۱-۲-۱- تعریف درد
۳ ۱-۲-۲- اشکال مختلف درد
۴ ۱-۲-۳- گیرنده های درد و تحریک آنها
۴ ۱-۲-۴- انتقال سیگنال های درد
۵ ۱-۲-۵- مکانیسم های کنترل حس درد
۵ ۱-۲-۶- درک درد

عنوان	صفحه
۱-۲-۷-داروهای ضد درد.....	۵
۱-۲-۸-داروهای ضد درد ایبوپروفن.....	۶
۱-۲-۹-داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی.....	۶
۱-۲-۱۰-فارماکودینامیک داروهای NSAID.....	۷
۱-۲-۱۱-فارماکوکیتیک داروهای NSAID.....	۷
۱-۲-۱۲-عوارض جانبی داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی.....	۷
۱-۲-۱۳-ایبو پروفن.....	۸
۱-۳-۱-۳-بررسی ها و مطالعات گیاه شناسی.....	۸
۱-۳-۱-۱-تخم خرفه.....	۸
۱-۳-۲-جو.....	۹
۱-۳-۳-میوه گشنیز.....	۱۰

عنوان	صفحه
۱-۳-۴-دانه قهوه.....	۱۱
۱-۳-۵-تخم کاهو.....	۱۱
۱-۳-۶-میوه سیاه دانه.....	۱۲
۱-۳-۷-کتان.....	۱۲

فصل دوم: مواد، دستگاه ها و روش ها

۲-۱-بخش اول: مواد، وسایل و دستگاه های مورد استفاده.....	۱۵
۲-۱-۱- مواد.....	۱۵
۲-۱-۲- دستگاه ها.....	۱۶
۲-۱-۳- وسایل مورد استفاده.....	۱۶
۲-۱-۴- اتاق کار.....	۱۶
۲-۲- روش کار.....	۱۷
۲-۲-۱- تهیه نمونه قاووت.....	۱۷

صفحه	عنوان
۱۷	۲-۲-۲-تهیه غذای حیوانات.....
۱۸	۳-۲-۲-حیوانات مورد آزمایش.....
۱۸	۴-۲-۲-شرایط انجام آزمایش.....
۱۸	۵-۲-۲-آزمون های فارماکولوژیکی بررسی اثرات ضد دردی.....
۱۹	۶-۲-۲-آزمون فرمالین.....
۱۹	۷-۲-۲-روش کار.....
۲۰	۸-۲-۲-آزمون Hot plate.....
۲۰	۹-۲-۲-دستگاه Hot plate.....
۲۱	۱۰-۲-۲-روش کار.....
۲۱	۱۱-۲-۲-آزمون Tail flick.....
۲۲	۱۲-۲-۲-روش انجام کار.....
۲۳	۱۳-۲-۲-آنالیز آماری.....

صفحه

عنوان

فصل سوم: نتایج

- ۳-۱- اثر ضد درد ناشی از مصرف خوراکی قاووت به روش فرمالین در موش سوری..... ۲۵
- ۳-۲- بررسی اثر ضد دردی دریافت خوراکی قاووت در موش سوری با آزمون Hot plate..... ۳۰
- ۳-۳- بررسی اثر ضد دردی قاووت در موش سوری با آزمون Tail flick..... ۳۲

فصل چهارم: بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات

- ۴-۱- بحث و نتیجه گیری..... ۳۵
- ۴-۲- پیشنهادات..... ۳۸

فصل پنجم: منابع

- منابع..... ۳۹

فصل اول

مقدمه

۱-۱- پیش گفتار و هدف:

درد به عنوان شایع ترین شکایت کلینیکی بیماران همواره یکی از مسائل اساسی پیش روی محققان بوده است. در نتیجه ی تلاشها و تحقیقات انجام شده در سالیان دراز انواع داروهای شیمیایی سنتز شده و روانه بازار شدند اما اثرات ضد درد مناسب این داروها روز به روز مردم را به استفاده بیشتر از آنها سوق داده و با توجه به قرار گرفتن برخی از این داروها در لیست داروهای OTC و دسترسی آسان به این داروها خصوصاً در کشورهای جهان سوم مانند ایران افزایش روز افزون مصرف این داروها قابل توجه می باشد. ازسویی داروهای ضد درد عوارض جانبی مختلفی دارند و با شیوع مصرف این داروها روز به روز شیوع بیشتر عوارض جانبی ناشی از مصرف آنها در جامعه قابل ملاحظه خواهد بود. بروز عوارض جانبی داروهای ضد درد و نیز هزینه های سنگین تولید آنها در سالیان اخیر باعث رویکرد گسترده و انجام تحقیقات وسیع در مورد اثرات ضد درد گیاهان دارویی شده است و محصولات گیاهی مختلفی با اثرات ضد درد به بازار عرضه شده اند.

قاووت یا قوتو یکی از فرآورده های سستی استان کرمان می باشد که مخلوطی از گیاهان دارویی مختلف بوده و ضمن اینکه دارای مصارف خوراکی عمومی می باشد در پزشکی محلی به منظور درمان کمردرد، پادرد و سردرد، رفع خستگی، تقویت حافظه، مقوی عمومی، افزایش توان جنسی و افزایش تولید شیر استفاده می شود و به طور کلی به عنوان یک adaptogen یا تطابق زا کاربرد دارد. در عین حال قاووت به عنوان یک فرآورده غذایی سالم و مقوی مورد توجه قرار گرفته و تاکنون هیچ عارضه جانبی مهمی از آن گزارش نشده است.

اهمیت انجام مطالعات اتنو بوتانی (گیاه شناسی محلی) از یک سو و نیاز به دست یابی به داروهای طبیعی با عوارض جانبی کمتر از سویی دیگر لزوم تحقیق در این زمینه را بیشتر نشان می دهد. ضمن

اینکه قاووت به عنوان سوغات کرمان جایگاه ویژه ای دارد و اثبات ادعا های موجود در مورد این فرآورده ارزشمند و قابل اهمیت می باشد. هدف از این تحقیق مطالعه و تعیین اثرات ضد درد قاووت با روش های مختلف علمی می باشد.

۱-۲-۲-درد:

۱-۲-۱-تعریف درد:

درد احساس ناخوشایندی است که از یک ناراحتی خفیف تا یک پریشانی عذاب آور متغیر است و با آسیب بافتی واقعی یا بالقوه در ارتباط است. درد یک تجربه احساسی و یک مکانیسم دفاعی برای بدن است و هنگامی که بافتی دچار درد آسیب می شود به وجود می آید و موجب می شود شخص از خود واکنش نشان داده و محرک مولد درد را از میان بردارد(۱). درد یک نوع تجربه شخصی و درونی بوده که عوامل فیزیکی، روان شناختی و اجتماعی در آن تعیین کننده می باشند(۲).

۱-۲-۲-۱-اشکال مختلف درد:

درد به دو نوع عمده تقسیم می شود. درد سریع و درد آهسته. درد سریع در عرض ۰/۱ ثانیه بعد از وارد آمدن یک محرک دردناک ایجاد می شود در حالی که درد آهسته بعد از یک ثانیه و یا بیشتر شروع می شود و سپس شدت آن به آهستگی طی ثانیه ها یا حتی دقیقه ها افزایش می یابد. درد سریع با اسامی متعدد دیگری از قبیل درد تیز، درد گزشی یا سوزنی، درد حاد و درد الکتریکی نیز توصیف شده است. این نوع درد هنگامی احساس می شود که سوزنی به درون پوست فرو برده شود یا پوست توسط چاقو بریده شود. درد آهسته با اسامی متعدد دیگری از قبیل درد سوزشی آهسته، درد مبهم، درد ضربان دار و درد مزمن شناخته می شود. این نوع درد معمولاً با انهدام بافت همراه است و می تواند منجر به زجر غیر قابل تحمل و طولانی شود(۱).

۱-۲-۳- گیرنده های درد و تحریک آنها:

گیرنده های درد، انتهاهای عصبی آزاد هستند که به طور گسترده در لایه های سطحی پوست و همچنین در برخی از بافت های داخلی از قبیل جدار شریانها یا سطوح مفصلی و داس و چادرینه حفره جمجمه قرار گرفته اند. عوامل زیادی وجود دارند که می توانند منجر به ایجاد درد شوند. سه نوع محرک گیرنده های درد را تحریک می کنند: مکانیکی، حرارتی و شیمیایی. درد سریع توسط محرک های مکانیکی و حرارتی ایجاد می شود، در حالی که درد آهسته را می توان توسط هر سه نوع محرک ایجاد کرد (۱). بعضی مواد شیمیایی مانند برادی کینین، سروتونین، هیستامین و یون پتاسیم رسپتورهای نوع شیمیایی را تحریک می کنند (۱). بیشتر بیماری های بدن باعث بروز درد می شوند. ایسکمی بافتی، اسپاسم عضلانی و ایجاد آسیب یا اسپاسم در احشاء از علل بروز درد هستند. سردردها عمدتاً به علل داخل جمجمه ای مانند مننژیت یا میگرن یا علل خارج جمجمه ای مانند اسپاسم عضلانی، یبوست، مصرف الکل، تحریک تشکیلات و ضمام بینی و اختلالات چشمی به وجود می آیند (۱). درد ناشی از عضو خیالی و سندرم تالاموس نیز از انواع دردها هستند که به آنها اصطلاحاً دردهای نوروپاتیک گفته می شود (۱).

۱-۲-۴- انتقال سیگنال های درد:

اگر چه تمام گیرنده های درد از نوع پایانه های عصبی آزاد هستند ولی این پایانه ها از دو مسیر مجزا برای ارسال پیام به دستگاه عصبی مرکزی استفاده می کنند. این دو مسیر عمدتاً با دو نوع درد مطابقت دارند و عبارتند از: مسیر درد سریع و مسیر درد آهسته، پیام های درد سریع به واسطه محرک های حرارتی و مکانیکی برانگیخته می شوند و توسط فیبرهای کوچک نوع A- دلتا با سرعت ۳۰-۱۲ متر بر ثانیه در اعصاب محیطی به سمت نخاع هدایت می شوند.

درد آهسته و مزمن بیشتر به واسطه محرک های دردزای شیمیایی برانگیخته می شود. اما گاهی محرکهای مکانیکی یا حرارتی هم باعث چنین دردی می شوند. این درد توسط فیبرهای نوع C با سرعت ۰/۵-۲ متر بر ثانیه هدایت می شود (۳).

۱-۲-۵- مکانیسم های کنترل حس درد:

اغلب می توان درد را با تجویز مقدار مشخص از یک داروی ضد درد مناسب تسکین داد، اما پاسخ به این درمان در افراد و شرایط مختلف یکسان نیست و گاهی رضایت بخش نمی باشد (۳). سیستم های ویژه ای برای تنظیم و کنترل پیام آوران حس درد در مغز انسان وجود دارد، مثلاً تحریک الکتریکی نقاطی خاص در مغز موجب تسکین درد می شود (۴). در برخی موارد می توان با قطع ارتباط عمیق بین لوب های پیشانی و بقیه قسمت های مغز، درد را از احساس ذهنی ناخوشایند آن جدا کرده که در این صورت فرد درد را احساس می کند ولی برای او زجرآور نخواهد بود (۳).

۱-۲-۶- درک درد:

قشر مغز نقش مهمی در احساس و تفسیر کیفیت درد بر عهده دارد. با این وجود تخریب کامل نواحی حس پیکری قشر مغز یک حیوان، توانایی درک درد را کاملاً از بین نمی برد. بنابراین درک درد به طور عمده باید در مراکز تحتانی تر مانند سیستم مشبک و تالاموس صورت گیرد. به نظر می رسد نواحی تحتانی در درک درد زجرآور اهمیت دارند، زیرا در حیواناتی که ارتباط مزانسفال آنها با مراکز بالاتر قطع شده، شواهدی از درد زجرآور در صورت آسیب در هر نقطه از بدن مشاهده شده است. سیستم عصبی انسان توانایی ارائه نسبتاً دقیقی از محل درد سریع در اختیار دارد، اما درد آهسته را نمی توان به طور جزئی در یک نقطه از بدن احساس کرد (۵).

۱-۲-۷- دارو های ضد درد:

مهم ترین دارو هایی که برای تسکین و تخفیف درد به کار می روند شامل دو گروه زیر هستند:
دارو های ضد درد اپیوئیدی و دارو های ضد التهاب غیر استروئیدی.

۱-۲-۸- دارو های ضد درد اپیوئیدی:

اپیوئید ها ترکیبات طبیعی یا سنتتیک هستند که موجب اثرات شبه مورفینی می شوند. تمام دارو های این گروه با اتصال به گیرنده اختصاصی اپیوئید در سیستم عصبی مرکزی اثرات خود را اعمال می کنند. مصرف عمده این دارو ها در تسکین درد های شدید و اضطراب هایی می باشد که به علت جراحی، جراحت، یا بیماری هایی همچون سرطان ایجاد می شوند. دارو هایی مانند متادون، کدئین پتازوسین و بوپرو نورفین در این گروه قرار دارند. این دارو ها دارای عوارضی از قبیل ضعف تنفسی، میوزیس، یبوست و واکنش های حساسیتی می باشند (۶).

۱-۲-۹- دارو های ضد التهاب غیر استروئیدی:

دارو های ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs¹)، گروهی از دارو ها هستند که دارای اثرات ضد درد، ضد تب و ضد التهاب می باشند. خاصیت ضد التهابی این دارو ها موجب کنترل اختلالاتی می شود که در آنها درد رابطه مستقیم با شدت التهاب دارد (۷). به جز آسپرین به عنوان مهار کننده برگشت ناپذیر سیکلواکسیژناز ۲، سایر دارو های NSAID باعث مهار برگشت پذیر سیکلواکسیژناز ۲ می گردند.

پروستاگلاندین E₂ پایانه های عصبی را به اثرات برادی کینین، هیستامین و سایر واسطه های شیمیایی که در فرایند التهاب به صورت موضعی آزاد می شوند حساس می کند، لذا آسپرین و سایر دارو های NSAID با کاهش سنتز پروستاگلاندین E₂ اساس درد را سرکوب می کنند. این دارو ها

بیش از آنکه در کنترل دردهای خفیف تا متوسط برخوردار است از احشاء به کار روند، جهت کنترل درد های خفیف تا متوسط ساختارهای سطحی تر (ساختارهای پوششی) مورد استفاده قرار می گیرند (۶).

۱-۲-۱۰-فارماکودینامیک داروهای NSAID :

در ایجاد اثرات ضد التهابی داروهای NSAID، علاوه بر مکانیسم مهار سنتز پروستاگلاندین ها مکانیسم های دیگری از قبیل مهار کموتاکسی، کاهش تولید ایترلوکین و کاهش تولید رادیکال های آزاد سوپر اکسیداز نیز دخیل می باشند. همچنین این داروها باعث کاهش حساسیت عروق به برادی کینین و هیستامین، تغییر در تولید لنفوکین ها از لنفوسیت های T و مقابله با وازودیلاسیون می شوند (۷). تمامی NSAID ها به میزان متفاوت دارای اثرات ضد درد، ضد تب و ضد التهاب بوده و دارای اثر تحریکی می باشند. سمیت کلیوی و کبدی برای تمامی انواع NSAID ها گزارش شده است (۸).

۱-۲-۱۱-فارماکوکیتیک داروهای NSAID :

NSAID ها اسید های آلی ضعیف هستند و به شدت متابولیزه می شوند. علی رغم اینکه ترشح کلیوی مهم ترین راه دفع این داروها محسوب می شود تقریباً تمامی آنها دست خوش درجاتی از ترشح صفراوی و گردش روده ای کبدی قرار می گیرند. اکثر NSAID ها اتصال پروتئینی بالا (تقریباً ۹۸ درصد) به آلبومین دارند و غذا تاثیر چندانی بر فراهمی زیستی آنها ندارد (۷).

۱-۲-۱۲-عوارض جانبی داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی:

برخی از عوارض جانبی مهم این داروها عبارتند از: احساس ناراحتی در ناحیه اپی گاستر، تهوع و استفراغ، خونریزی های میکروسکوپی دستگاه گوارش. این داروها در دزهای سمی موجب دپرسیون تنفسی می شوند (۶).

۱-۲-۱۳-ایبوپروفن:

ایبو پروفن (Ibuprofen) یک مشتق ساده فنیل پروپیونیک اسید می باشد. در تجویز دز پایین (کمتر از ۲۴۰۰ میلی گرم در روز) از این دارو اثرات ضد درد مشاهده شده است اما اثرات ضد التهابی بروز نمی کند (۷). دز معمول آن برای درد متوسط تا شدید ۴۰۰ میلی گرم هر ۴ تا ۶ ساعت می باشد (۸). ایبوپروفن به سرعت جذب می شود، به خوبی به پروتئین اتصال پیدا می کند و نیمه عمر آن حدود ۲ ساعت است. متابولیت های بروفن دارای دفع کلیوی می باشند (۸).

۱-۳-۱- بررسی ها و مطالعات گیاه شناسی:

ترکیب قاووت با تفاوت های جزئی شامل ترکیب عمده ای از تعداد محدودی از گیاهان می باشد. گیاهان اصلی که در ترکیب قاووت به کاررفته است عبارتند از:

۱-۳-۱- تخم خرفه:

نام علمی: *Portulaca oleracea* L

نام عمومی: Little hogweed

اسامی انگلیسی: common purslane-verdolaga-pigweed-little hogweed

اسامی عمومی دیگر: یاتورک، بقله، حرمه، رجه، بریر، بلبشه (۹).

خانواده: Portulacaceae

گیاهان خانواده خرفه، گیاهانی گوشتی، علفی، با گلهای منظم، کاسبرگهای دوتایی و دانه ی کروی می باشند. گیاه خرفه با برگهای گوشتی و گسترده بر سطح زمین و همچنین دانه های کوچک و سیاه رنگ به خوبی قابل تشخیص است (۱۰، ۱۱). خرفه در تمامی نواحی ایران به خصوص نواحی گیلان،

