١١٣٤٧

بسم الله الرحمن الرحيم

١٠٢٤٨٨

۸۷/۱/۱۰۰۱۷۴

دانشکده علوم پزشکی

پایان‌نامه کارشناسی ارشد

رشته فیزیولوژی

عنوان:

بررسی اثر ضد دردی عصاره آبی گیاه دروزرا اسپاتولاتا (*Drosera Spatulata*) و نقش احتمالی هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس در آن در موش صحرایی

نگارش:

سحر گلابی

استاد راهنما:

دکتر مجید حسن‌پور عزتی

۱۳۸۷ /۹/ ۱۲

تابستان ۱۳۸۷

۱۰۳۶۸۸

فرم تأییدیه اعضای هیأت داوران مندرج در پایان‌نامه کارشناسی ارشد»

بدینوسیله پایان‌نامه کارشناسی ارشد خانم سحر گلابی رشته: فیزیولوژی گرایش:
تقدیم می‌شود. اینجانبان نسخهٔ نهائی این پایان‌نامه را از نظر فرم و محتوی بررسی و تأیید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجهٔ کارشناسی ارشد پیشنهاد می‌کنیم.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

دکتر مجید حسن پور عزتی (استاد راهنما)

(استاد مشاور)

دکتر هما مناهجی (استاد ناظر)

دکتر محمد جوان (استاد ناظر)

دکتر میر نجفی زاده (نماینده تحصیلات تکمیلی)

آئین نامه پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس مبین بخشی از فعالیتهای علمی ـ پژوهشی دانشگاه است .بنابراین به منظورآگاهی و رعایت حقوق دانشگاه ، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله)ی خود ،مراتب را قبلا به طور کتبی به دفتر " دفتر نشر آثار علمی " دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند :

" کتاب حاضر ، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد / رساله دکتری نگارنده دررشته فیزیولوژی..... است که در سال ۱۳۸۷ دردانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر محمدحسن فیروزبخت..... ، مشاوره ..... از آن دفاع شده است."

ماده ۳ : به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه ،تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قراردهد .

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳ ، ۵۰ ٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس ،تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداختهای بهای خسارت ،دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه ووصول کند ،به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود ، ازطریق دادگاه ، معادل وجه مذکور در ماده ۴ رااز محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش ،تامین نماید .

ماده ۶: اینجانب سحر گلابی..... دانشجوی رشته فیزیولوژی..... مقطع کارشناسی ارشد..... تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده ، به آن ملتزم می شوم.

نام ونام خانوادگی سحر گلابی

تاریخ و امضا

۱۳۸۷/۶/۲۶

دستورالعمل حق مالکیت مادي و معنوي در مورد نتایج پژوهشهاي علمي
دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست های پژوهشی دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیات علمی، دانشجویان ، دانش آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی تحت عناوین پایان نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی که با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد ذیل را رعایت نمایند:

ماده۱- حقوق مادی و معنوی پایان نامه ها/ رساله های مصوب دانشگاه متعلق به دانشگاه است و هر گونه بهره برداری از آن باید با ذکر نام دانشگاه و رعایت آیین نامه ها و دستورالعمل های مصوب دانشگاه باشد.

ماده۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و استاد راهنما مسئول مکاتبات مقاله باشند.
تبصره: در مقالاتی که پس از دانش آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان نامه/ رساله نیز منتشر می شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب حاصل از نتایج پایان نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با مجوز کتبی صادره از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه و بر اساس آئین نامه های مصوب انجام می شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه در جشنواره های ملی، منطقه ای و بین المللی حاصل از نتایج مستخرج از پایان نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق حوزه پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این دستورالعمل در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۱۳۸٤/٤/۲۵ در شورای پژوهشی دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب لازم الاجرا است و هر گونه تخلف از مفاد این دستورالعمل، از طریق مراجع قانونی قابل پیگیری خواهد بود.

نام و نام خانوادگي . سحر گلاری
تاریخ و امضاء ۱۳۸۷/۶/۲۶

تقدیم به:

پدر و مادر عزیز

و

همسر مهربانم

تقدیر و تشکر

اکنون که این تحقیق در سایه الطاف بی‌کران پروردگار بزرگ پایان پذیرفت، بر خود می‌دانم از بزرگوارانی که مرا در این خصوص یاری کردند، تقدیر و تشکر نمایم:

- استاد گرانقدر جناب آقای **دکتر مجید حسن‌پور عزتی** که مسئولیت راهنمایی این پایان‌نامه را به عهده داشتند.
- از زحمات جناب آقای **دکتر سید جواد میرنجفی‌زاده**، مدیر محترم گروه فیزیولوژی کمال قدردانی را دارم.
- در ضمن از زحمات و راهنمایی‌های سایر اساتید گروه فیزیولوژی، آقایان **دکتر سهراب حاجی‌زاده، دکتر سعید سمنانیان، دکتر یعقوب فتح‌اللهی و دکتر محمد جوان**، صمیمانه متشکرم.
- از زحمات و کمک‌های فراوان **آقای کامبیز رهام‌پور** کمال تشکر را دارم.
- از زحمات دوستان گرانقدر، **علی جهانشاهی انور و امیر شجاعی**، کمال تشکر و امتنان را دارم.
- از کمک‌ها و راهنمایی‌های سایر دوستان و دانشجویان گروه فیزیولوژی دانشگاه تربیت مدرس که مرا در انجام این تحقیق یاری کردند، سپاسگزارم.
- از همکاران محترم گروه فیزیولوژی، جناب آقای عباس نعیمی، کارشناس محترم گروه و سرکار خانم زینب پهلوان، منشی محترم گروه کمال تشکر را دارم.

در پایان، سپاسگزارم از پدر و مادر عزیزم که با تلاش و ازخود گذشتگی در همه مراحل زندگی همراه و یاورم بوده‌اند و از همسر بزرگوارم به خاطر کمک‌های بی‌دریغش.

چکیده:

گزارش شده است که عصاره آبی گیاه دروزرا اسپاتولاتا (*Drosera spatulata*) از خانواده دروزراسه (Droseracea) دارای خاصیت ضد التهابی و مقادیر قابل توجهی از انواع فلاونوئید است. فلاونوئیدها دارای اثرات مختلفی چون: افزایش رهایش کاتکول‌آمین‌ها، تأثیر بر گیرنده های اپیوئیدی و تغییر در فعالیت سیستم گلوتاماترژیک هستند. هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس یکی از ساختارهای تشکیلات مشبک است که نقش آن در پردازش و تعدیل درد و میانجی‌گری اثرات برخی ترکیبات فارماکولوژیک بر فرآیند درد نشان داده شده است. لذا در این مطالعه اثر تجویز داخل صفاقی عصاره آبی تهیه شده از بخش‌های هوایی این گیاه پس از باززایی شدن (regeneration)، بر درد، در دو بعد رفتاری و الکتروفیزیولوژیک و با هدف تعیین میزان نقش هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس، به‌عنوان یکی از مراکز کنترل کننده درد، مورد بررسی قرار گرفت. در این پژوهش پس از تهیه عصاره آبی گیاه باززایی شده دروزرا اسپاتولاتا، اثر آن بر درد در آزمون فرمالین و منحنی دوز پاسخ برای دوزهای مختلف این عصاره (mg/kg, i.p.) ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۵ و ۱ در مقایسه با سدیم سالیسیلات انجام گرفت. سپس توسط ثبت تک واحدی خارج سلولی از نورون‌های هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس، در گروه‌های کنترل، دوز مؤثر عصاره در آزمون فرمالین (۰/۰۵ میلی‌گرم) و ۳۰۰ میلی‌گرم سدیم سالیسیلات (کنترل مثبت) در موش‌های صحرایی بیهوش شده توسط اورتان انجام گرفت.

در آزمایشات رفتاری دوز ۰/۰۵ میلی‌گرم در کیلوگرم عصاره به عنوان دوز مؤثر بر درد انتخاب شد و نقش هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس در این اثر، با بکار بردن غیر فعال کنندهٔ موقت لیدوکائین، به اثبات رسید. در بخش الکتروفیزیولوژی افزایش فعالیت (شلیک) نورونی نورون‌های هسته‌ی PGi در گروه دریافت کننده داخل صفاقی دوز مؤثر عصاره نسبت به گروه کنترل مشاهده شد.

در تفسیر نتایج مشاهده شده به یافته های مطالعات قبل از قبیل حضور فلاونوئیدها به عنوان ماده مؤثره بی‌دردی‌زا در عصاره آبی گیاه دروزرا، عبور آن-ها از سد خون- مغز، نقش گیرنده‌های اپیوئیدی و گابا در ایجاد بی‌دردی، حضور این گیرنده‌ها در هسته‌ی PGi و نقش فلاونوئیدها به عنوان آگونیست این گیرنده‌ها، نقش محیطی و مرکزی فلاونوئیدها در مهار تولید پروستاگلاندین‌ها و معادل دانستن افزایش شلیک نورونی با افزایش مهار نزولی درد استناد کردیم. به عنوان نتیجه گیری کلی می‌توان گفت ترکیبات موجود در عصاره با مکانیسم‌های مختلف به صورت محیطی و مرکزی، مرحله دو آزمون فرمالین را متأثر می‌سازند و بخشی از این ترکیبات با میانجی‌گری هسته‌ی PGi و به صورت مرکزی موجب تخفیف درد در مرحله یک آزمون فرمالین می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس، گیاه گوشت‌خوار دروزرا اسپاتولاتا، ثبت تک واحدی خارج سلولی، موش صحرایی.

فهرست مطالب:

۱) فصل اول: مقدمه و هدف ۱

۱-۱ مقدمه ۲

۲) فصل دوم: مروری بر مطالعات گذشته ٤

۲-۱ گیاهان دارویی: ٦

۲-۱-۱ متابولیت‌های ثانویه گیاهان دارویی: ٦

۲-۱-۱-۱ راهکارهای افزایش متابولیت‌های ثانویه گیاهی: ۷

۲-۱-۲ اصلاح گیاهان دارویی: ۷

۲-۱-۳ نتیجه‌گیری: ۸

۲-۲ فلاونوئیدها: ۸

۲-۲-۱ آشنائی با فلاونوئیدها و خواص آن‌ها: ۸

۲-۳ التهاب: ۹

۲-۳-۱ سالیسیلات‌ها: ۱۰

۲-۴ گیاهان گوشت‌خوار: ۱۰

۲-۴-۱ دروزرا یا شبنم خورشیدی: ۱۰

۲-۵ درد: ۱۱

۲-۵-۱ تعریف درد: ۱۱

۲-۵-۲ گیرنده‌های درد: ۱۳

۲-۵-۳ انتقال درد: ۱٤

۲-۵-۳-۱ مسیر نخاعی- تالاموسی: ۱۵

۲-۵-۳-۲ مسیر نخاعی– مغزمیانی: ۱۵

۲-۵-۳-۳ مسیر نخاعی– مشبکی: ۱٦

۲-۵-۳-۴ مسیر نخاع– لیمبیک: ۱٦

۲-۵-۳-۵ مسیر نخاعی گردنی تالاموسی: ۱۷

۲-۵-۴ کنترل درد: ۱۷
۲-۵-۴-۱ ناحیهٔ سری شکمی میانی بصل‌النخاع (RVM): *۱۸*
۲-۵-۴-۲ ناحیهٔ خلفی طرفی تگمنتوم پلی – مغز میانی(DLPT): *۱۹*
۲-۵-۴-۴ مکانیسم‌های محیطی و مرکزی کنترل درد: *۱۹*
۲-۶ هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس (PGI): **۲۰**
۲-۶-۱ آناتومی هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس: ۲۰
۲-۶-۲ آوران‌های هسته‌ی LPGI: ۲۰
۲-۶-۳ وابران‌های هسته‌یPGI: ۲۱
۲-۶-۴ نقش‌های فیزیولوژیک هستهی PGI: ۲۱
۲-۶-۵ ارتباط هسته‌ی PGI با نخاع و مکانیسم کنترل درد: ۲۲
۲-۷ آزمون فرمالین: **۲۲**
۳) فصل سوم: وسایل، مواد و روش‌ها **۲۳**
۳-۱ مواد و وسایل پژوهش: **۲۵**
۳-۱-۱ حیوانات مورد آزمایش: ۲۵
۳-۱-۲ تجهیـــزات و مواد: ۲۵
۳-۲ روش‌های استفاده شده در پژوهش: **۲۷**
۳-۲-۱ روش‌های ثبت الکتروفیزیولوژیک خارج سلولی: ۲۷
۳-۲-۱-۱ ثبت خارج سلولی تک واحدی با میکروالکترود: ۲۸
۳-۲-۱-۱-۱ تجزیه و تحلیل اطلاعات در ثبت تک واحدی: ۳۰
۳-۲-۱-۱-۱-۱ شمارش اسپایک (Spike Countering): ۳۰
۳-۲-۱-۱-۱-۲ مرتب‌سازی اسپایک‌ها Spike Sorting یا (Spike Clustering): ۳۲
۳-۲-۲ هیستوگرام‌ها: ۳۳
۳-۲-۳ روش اخذ داده‌های ثبت‌های الکتروفیزیولوژیک بوسیله کارت صوتی کامپیوتر: ۳٤
۳-۲-۴ پرفیوژن و ثابت نمودن بافت: ۳۵
۳-۲-۵ جداکردن مغز: ۳٦
۳-۲-۶ روش اخذ داده‌های ثبت‌های الکتروفیزیولوژیک: ۳٦
۳-۲-۷ روش تهیه میکروالکترود شیشه‌ای: ۳۷
۳-۳ پروتکل‌های پژوهش: **۳۹**
۳-۳-۱ تهیه عصاره آبی گیاه دروزرا اسپاتولاتا: ۳۹
۳-۳-۲ روش انجام آزمون رفتاری فرمالین: ٤۰
۳-۳-۲-۱ پروتکل انجام آزمایش‌های رفتاری برای تعیین دوز مؤثر عصاره گیاهی مورد نظر: *٤۰*
۳-۳-۲-۲ تعیین میزان دخالت هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس در اثر بی‌دردی‌زایی مرکزی حاصل ازعصاره آبی گیاه: *٤۱*

۳-۳-۳ آزمایش‌های الکتروفیزیولوژیک: ٤٣

۴) فصل چهارم: نتایج ٤٤

۴-۱ نتایج مطالعات رفتاری: ٤٥

۴-۱-۱ تعیین بهترین دوز مؤثر عصاره آبی گیاه دروزرا اسپاتولاتا در آزمون رفتاری فرمالین: ٤٥

۴-۱-۱-۱ مقایسه میزان بی‌دردی حاصل از استعمال داخل صفاقی دوزهای مختلف عصاره آبی گیاه دروزرا اسپاتولاتا در آزمون فرمالین، تعیین بهترین دوز مؤثر عصاره: ٤٥

۴-۱-۲ بررسی میزان نقش هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس در بی‌دردی حاصل از استعمال درون صفاقی عصاره آبی گیاه دروزرا اسپاتولاتا با آزمون فرمالین: ٤٧

۴-۱-۲-۱ مقایسه نتایج به دست آمده درگروههای مختلف بررسی شده برای تعیین میزان دخالت هسته PGi در اثر ضد دردی بهترین دوز مؤثر عصاره: ٤٧

۴-۱-۲-۲) مقایسه میزان بی‌دردی حاصل از استعمال داخل صفاقی دوز ۰/۰۵ میلی‌گرم عصاره دروزرا و تزریق داخل هسته‌ای لیدوکائین ۵٪+ استعمال داخل صفاقی دوز ۰/۰۵ میلی‌گرم دروزرا: ٤٩

۴-۲ نتایج ثبت‌های الکتروفیزیولولوژیک: ٤٩

۴-۲-۱ گروه کنترل (بررسی پاسخ به درد): ٤٩

۴-۲-۲ گروه بررسی اثر تجویز داخل صفاقی دوز مؤثر عصاره در بعد الکتروفیزیولوژیک: ٥٠

۴-۲-۳ گروه بررسی اثر بی‌دردی‌زایی استعمال داخل صفاقی دوز ۳۰۰ میلی‌گرم داروی سدیم سالیسیلات: ٥٠

۵) فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری ٥٢

نتیجه‌گیری: ٦٠

پیشنهادها: ٦١

فهرست اشکال و جداول:

شکل ۲-۱) گیاه دروزرا اسپاتولاتا.....۵

شکل ۲-۲ مروری بر اثرات مختلف فلاونوئیدها در بدن انسان و پیامدهای درمانی این اثرات بر التهاب.....۹

شکل ۲-۳) مراحل مختلف تجزیه و تحلیل و دریافت درد.....۱۳

جدول۲-۱: فاکتورهای موثر بر انتقال درد.....۱۵

شکل۲-۴) اساس اولیهٔ فرضیهٔ Gate control در شاخ خلفی نخاع.....۱۷

شکل ۳-۱: A) جهت جریان‌های یونی در سلول ستاره‌ای شکل در هنگام بروز پتانسیل عمل در جسم سلولی. B) خطوط فرضی جریان یونی در اطراف یک سلول عقده‌ای در هنگام بروز پتانسیل عمل. C) جهت اسپایک‌های ثبت شده از نورون هرمی شکل بوسیله الکترودی که در کنار از رأس به سوی قاعده جابجا می‌شود.....۲۸

شکل ۳-۲) روش‌های رایج جداسازی اسپایک.....۳۲

شکل ۳-۳) بساط تحقیقاتی استفاده شده برای ثبت‌های الکتروفیزیولوژیک.....۳۸

شکل۳-۴) شمایی از برنامه ثبت داده‌های عصبی بوسیله کارت صوتی.....۳۸

شکل۴- ۱) مقایسه میزان بی‌دردی حاصل از استعمال داخل صفاقی دوزهای مختلف عصاره آبی گیاه دروزرا اسپاتولاتا در آزمون فرمالین.....۴۶

شکل ۴-۲) مقایسه نتایج به دست آمده از آزمون فرمالین در ۴ گروه بررسی شده برای تعیین میزان دخالت هسته PGi در بی دردی زایی بهترین دوز مؤثر عصاره.....۴۷

شکل ۴-۳) نمودار ستونی میانگین میزان درد فرمالین در دو مرحله مختلف آزمون فرمالین.....۴۸

جدول۴- ۱) نتایج به دست آمده درگروه‌های مختلف انجام شده در بخش الکتروفیزیولوژی.....۵۰

شکل ۴-۴) میانگین فعالیت نورونی (n=۴) با پاسخ افزایشی به محرک آسیب رسان فرمالین.....۵۱

فصل اول:

مقدمه و هدف

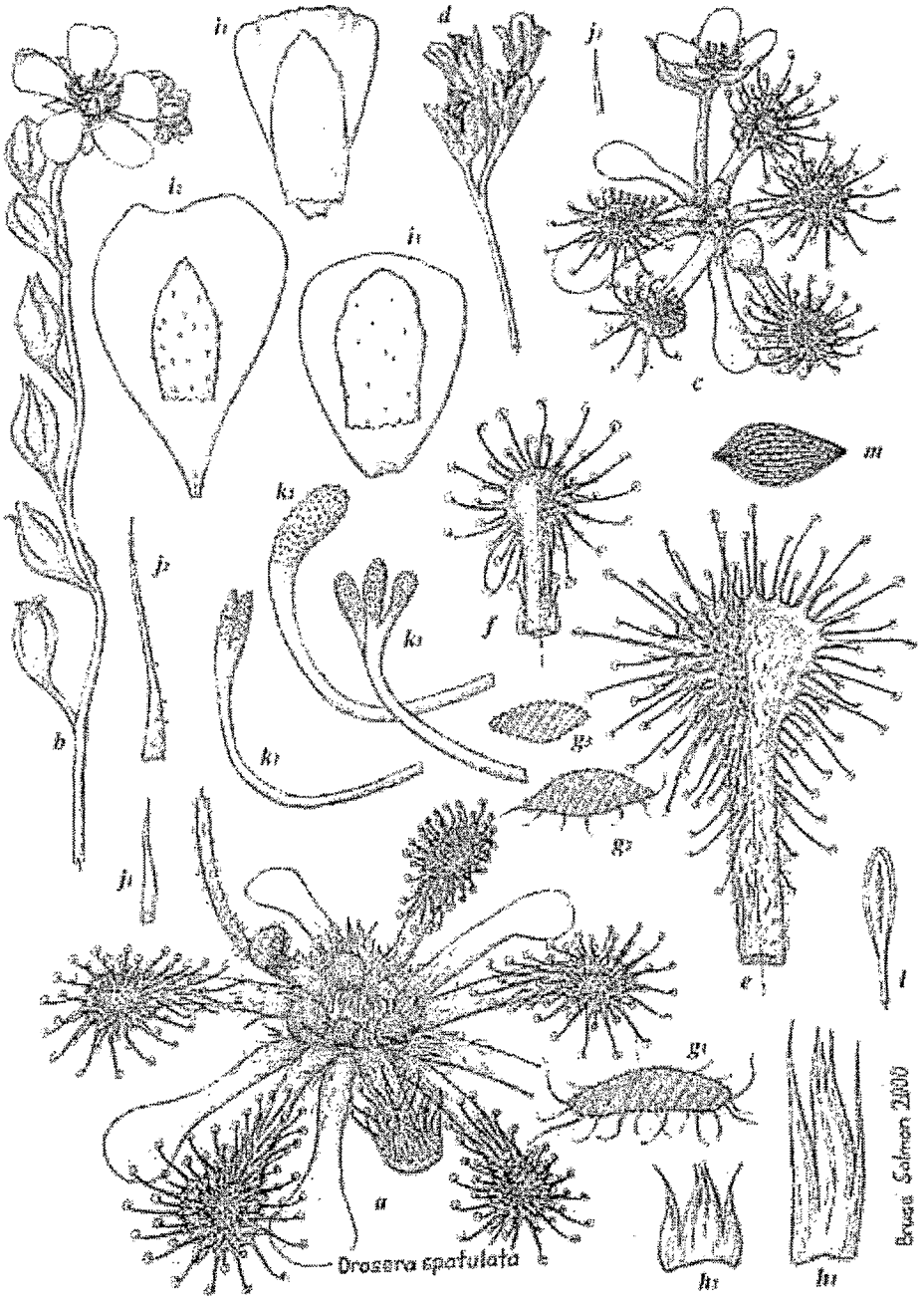
۱-۱ مقدمه

درد به‌عنوان یک پدیده چند بعدی در نظر گرفته می‌شود، که متأثر از عوامل حسی، هیجانی و محیطی است. درد همیشه به‌صورت یک علامت بوده و دارای شاخص های: پروسه عصبی درد، درک درد، احساس رنج کشیدن و رفتار درد می‌باشد. درد را مؤسسه بین المللی درد، چنین تعریف کرده است:"درد، یک حس ناخوشایند یا تجربه هیجانی همراه با ضایعه بافتی است." روش‌های مختلفی برای مطالعه درد ابداع شده‌اند که از میان آن‌ها می‌توان به روش‌های رفتاری، الکتروفیزیولوژیک و نورو-شیمیایی اشاره کرد. تقسیم‌بندی درد مبانی مختلفی دارد: به‌طور متعارف آن را به درد حاد و مزمن یا درد با منشأ محیطی یا مرکزی تقسیم بندی می‌کنند. مهم ترین عامل ایجاد کننده و شروع کننده درد محیطی التهاب است، اما احساس درد حاصل تعادل بین دو فرآیند بی‌دردی (Analagesia) و پردردی (Hyperalgesia) است. بشر از راه‌های مختلفی به مبارزه با درد رفته است. در این میان عصاره‌های گیاهی از مهم‌ترین و اولیه‌ترین داروهای کاهش دهنده درد هستند که بشر از آن‌ها استفاده کرده است. عصاره‌های گیاهی دارای ترکیباتی با خواص بیولوژیک جالب توجه هستند و تا کنون برای انواع مختلف از عصاره‌های گیاهی خواص ضد دردی و ضد التهابی فراوانی گزارش شده است. مواد مؤثره موجود در گیاهان با فعالیت ضد التهابی قوی را می‌توان به دو زیر دسته مهم تقسیم کرد: [۱] ترکیبات فنولیک و [۲] آنالوگ‌های آراشیدونیک اسید. گیاه دروزرا با نام علمی *Drosera spatulata* گیاهی از خانواده گیاهان حشره‌خوار (Carnivorous plants) است. این گیاه دارای انواع مختلفی از ترکیبات فلاونوئیدی است. از نظر بیوشیمیایی، فلاونوئیدها جزء ترکیبات پلی فنولیک هستند و گزارش شده است که دارای خاصیت شبه بنزودیازپینی بوده و همچنین با عبور از سد خون_ مغز، می‌توانند بر گیرنده‌های اپیوئیدی اثر گذاشته و احساس درد را به صورت مرکزی کنترل کنند. علاوه بر این، تحقیقات در زمینه-ی مکانیسم‌های ملکولی و بیوشیمیایی این ترکیبات در سیستم اعصاب، ارتباط خوبی را بین این

ترکیبات با سیستم گلوتاماترژیک نشان داده است. سیستم رتیکولواسپاینال یکی از سیستم‌های دخیل در کنترل فرآیند درد است و یکی از مهم‌ترین هسته‌های مرکزی آن یعنی: هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس (Paragigantocellularis) که به اختصار به آن PGi می‌گویند در ناحیه قدامی-شکمی بصل النخاع قرار دارد. این هسته از طریق Reticulospinal tract با نخاع در ارتباط بوده و با نورون‌های سازنده و رها کننده نوراپی‌نفرین در سطح نخاع سیناپس می‌دهد. نقش هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس در پردازش درد اولین بار در سال ۱۹۴۵ توسط Baxtor و Olzewski در مغز انسان مورد توجه قرار گرفت و سپس در سال ۱۹۸۱ توسط Andrezic در مغز سایر گونه‌ها از جمله موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. هشتاد درصد نورون‌های موجود در این هسته گلوتاماترژیک هستند و گلوتامات در فرآیندهای انتقال درد (Nociception) و تحریک نورونی (Excitatory neurotransmission) در نخاع نقش مهمی را بازی می‌کند. بنابراین در هنگام اعمال محرک دردناک و ایجاد درد، افزایش رهایش گلوتامات چه در هسته‌ی لوکوس سرلئوس و چه در نخاع از طریق مسیرهای نزولی منجر به افزایش رهایش نوراپی‌نفرین در نخاع خواهد شد. افزایش در میزان نوراپی‌نفرین، رهایش استیل کولین را القا می‌کند و در نهایت بی‌دردی ایجاد می‌شود. علاوه بر مکانیسم‌های اشاره شده در مورد فلاونوئیدها، فلاونوئیدهای گیاهی می‌توانند سبب افزایش رهایش کاتکول آمین‌ها در نواحی خاصی از مغز شوند. بدین ترتیب رهایش کاتکول آمین‌ها می‌تواند با تغییر در فعالیت سیستم گلوتاماترژیک تحت تأثیر ترکیبات فلاونوئیدی صورت گیرد و این امید حاصل می‌گردد که عصاره آبی گیاه دروزرا به دلیل داشتن فلاونوئیدهای مختلف بتواند اثرات بی‌دردی‌زایی را اعمال کند. به این ترتیب هدف ما در این تحقیق بررسی اثر ضد دردی عصاره آبی گیاه دروزرا اسپاتولاتا در مدل درد فرمالین خواهد بود.

فصل دوم.

مروری برمطالعات گذشته



شکل ۲-۱) گیاه دروزرا اسپاتولاتا

۲-۱ گیاهان دارویی:

گیاهان دارویی به گستره وسیعی از گیاهان اطلاق می‌شود (بوته، درختچه و درخت) که در درمان بیماری‌ها و یا در پیشگیری از بروز آن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. اکثر این گیاهان در سه گروه عطری، ادویه‌ای و طبی قرار می‌گیرند. مواد مؤثره موجود در گیاهان دارویی به صورت مستقیم یا غیر مستقیم اثر درمانی دارد و به‌عنوان"دارو" مورد استفاده قرار می‌گیرند. استفاده از ترکیبات دارویی مشتق از گیاهان، قدمت زیادی دارد. برای مثال در ایران باستان، یونان باستان و روم، سنگ نوشته هایی مبنی بر استفاده پزشکان آن دوره از گیاهان دارویی یافت شده است [۱]. به دلیل عوارض جانبی بی‌شمار داروهای شیمیایی از یک سو و نارسایی‌های متعدد طب نوین در درمان برخی از بیماری‌ها، با گذشت زمان بار دیگر پرورش و تولید گیاهان دارویی با رشد قابل توجهی روبرو شده است. تعداد زیادی از فرآورده‌های دارویی مشهور از گیاهان به‌دست می‌آیند. مثلاً، معمول‌ترین مسکن، یعنی آسپرین از Salix و Spiraea به‌دست می‌آید [۲]. همچنین داروهای ضد سرطانی چون Paclitaxel و Vinblastine فقط از منابع گیاهی حاصل می‌شوند [۳،۴].

۲-۱-۱ متابولیت‌های ثانویه گیاهان دارویی:

متابولیت‌های ثانویه ترکیباتی آلی هستند که نقش ضروری در رشد و نمو موجود زنده ندارند و به‌عنوان موادی طبیعی، نقش‌های اکولوژیکی مهمی در واکنش‌های دفاعی گیاهان و همچنین گرده افشانی و انتشار دانه‌های گیاهان به وسیله حشرات و حیوانات دارند. این مواد از بیوسنتز متابولیت‌های اولیه به دست می‌آیند. مهم‌ترین متابولیت‌های ثانویه عبارتند از آلکالوئیدها، فنول‌ها، روغن‌های ضروری، استروئیدها، لیگنین‌ها، تانن‌ها و فلاونوئیدها. این مواد عمدتاً در گونه‌ها و خانواده‌های خاصی از سلسله گیاهان تولید می‌شوند. این ترکیبات به مقدار کمی در سلول ذخیره شده و عمدتاً در سلول‌های

تخصصی و در مرحله خاصی از چرخه زندگی گیاه تولید می‌شوند و همین امر استخراج و تلخیص آن‌ها را در مقایسه با متابولیت‌های اولیه که در تمام سلول‌ها تولید می‌شوند، دشوار می‌کند. گیاهان دارویی از لحاظ میزان متابولیت‌های ثانویه بسیار غنی می‌باشند و ترکیبات موجود در آن‌ها را در انگلیسی Medicinal یا Officinal می‌نامند. این ترکیبات اثرات فیزیولوژیکی عمیقی بر اندام‌های بدن پستانداران دارند و از مهم‌ترین ترکیبات دارویی هستند. مواد پلی‌فنولیک عمومی‌ترین متابولیت ثانویه در گیاهان می‌باشند. این ترکیبات به اشکال متفاوت مانند فلاونوئیدها، آنتوسیانین‌ها، فلاونول‌ها، فلاوان دی ال‌ها و پلی‌مرهای فلاوان تری ال ، ایزوفلاوان‌ها واستیبلن‌ها در گیاهان یافت می‌شوند. با استفاد از کشت بافت می‌توان متابولیت‌های ثانویه را در شرایط آزمایشگاهی تولید نمود.

۲-۱-۱-۱ راهکارهای افزایش متابولیت‌های ثانویه گیاهی:

استفاده از محرک‌های (Elicitors) زنده و غیر زنده‌ای که می‌توانند مسیرهای متابولیکی سنتز متابولیت‌های ثانویه را متأثر کنند، افزودن ترکیب اولیه‌ی (Precursor) مناسب به محیط کشت، افزایش تولید یک متابولیت ثانویه با ایجاد ژنوتیپ‌های جدید در مهندسی ژنتیک، استفاده از مواد موتاژن جهت ایجاد واریته‌های پربازده و کشت بافت ریشه‌ی گیاهان دارویی (ریشه نسبت به بافت‌های گیاهی دیگر پتانسیل بیشتری جهت تولید متابولیت‌های ثانویه دارد) از جمله‌ی این راهکارها می‌باشند.

۲-۱-۲ اصلاح گیاهان دارویی:

هدف از اصلاح گیاهان دارویی، افزایش کمیت و کیفیت آن دسته از مواد مؤثره در این گیاهان است که در صنایع دارویی از اهمیت خاصی برخوردار هستند. از جمله صفات اصلاحی در گیاهان دارویی شامل: مقاومت به آفات و بیماری‌ها، سرعت رشد و نمو اندام محتوی ماده مؤثره، دوام کافی اندام مذکور از نظر استحصال، هماهنگی و همزمانی رشد و نمو اندام‌های مورد استحصال، قابل جمع‌آوری بودن محصول با ماشین، فقدان اعضای مزاحم استحصال چون خارهای موجود در ساقه، برگ، میوه و غیره می‌باشد. علاوه بر این‌ها، در کشت گیاهان دارویی می‌توان به تولید انبوه محصول اندامی که محتوی مقادیر بسیار

کم از ماده مؤثره خاصی است، یا (به‌عکس) به تولید کم‌تر از انبوه اندامی که همان ماده مؤثره را بیشتر تراوش می‌دهد توجه نمود.

۲-۱-۳ نتیجه‌گیری:

گیاهان دارویی، یکی از منابع مهم تولید دارو هستند که بشر سالیان دراز، از آن‌ها استفاده نموده است. بعضی از مشتقات گیاهان مانند آسپرین، رزرپین و گلیکوزیدهای قلبی نقاط اتکای اصلی در دارو درمانی بوده‌اند. امروزه نیز داروهای گیاهی سهم بزرگی از فرآورده‌های دارویی ساخته شده را به خود اختصاص داده‌اند که برای مثال می‌توان افدرین از گیاه افدرا، دیژیتوکسین از گل انگشتانه، سالیسین از درخت بید و رزرپین از گل مار را نام برد و کشف داروی ضد سرطان Paclitanel از گیاه سرخدار، بر نقش گیاهان به عنوان یک منبع جاودانه برای طب مدرن تأکید مضاعفی می‌باشد. گیاهان دارویی به دلیل توأم بودن ماهیت طبیعی و وجود ترکیبات همولوگ دارویی در آن‌ها، با بدن سازگاری بهتری دارند و معمولاً فاقد عوارض ناخواسته داروهای شیمیایی هستند، به‌خصوص در موارد مصرف طولانی و در بیماری‌های مزمن، بسیار مناسب‌تر می‌باشند

۲-۲ فلاونوئیدها:

۲-۲-۱ آشنائی با فلاونوئیدها و خواص آن‌ها:

فلاون‌ها و مشتقات آن‌ها (فلاونوئیدها) موادی هستند که به صورت آزاد در بسیاری از گیاهان و یا به صورت ترکیب همراه با گلیکوزیدها وجود دارند [۵]. این مواد از نظر شیمیایی متعلق به فنل‌ها می‌باشند. به‌عنوان نمونه‌ای از ترکیبات متعلق به این گروه می توان از کومارین‌ها و آنتوسیانین‌ها نام برد. در گیاهان عالی به ویژه نهاندانگان، حدود ۴۰۰۰ نوع فلاونوئید وجود دارد. فلاونوئیدها در سال۱۹۸۳ توسط Albert Szent- Gyorgyi کشف شدند و بر اساس ساختمان شیمیایی به هفت دسته مهم تقسیم می‌شوند [۶]. فلاونوئیدها دارای خواصی مثل: خواص ضد ویروس، ضد آلرژی، ضد پلاکت، ضد التهاب، ضد تومور و آنتی‌اکسیدان هستند [۶]. در ضمن این مواد نقش مهمی را در آغاز، طول دوره و پایان