

## بررسی تاثیر مقادیر مختلف عصاره آبی سنجد با و بدون مرفین بر میزان ضددردی در موش سوری

غلامحسن واعظی<sup>۱\*</sup>، زهره توسلی<sup>۱</sup>، شاهرخ رنجبر بهادری<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، دامغان، سمنان، ایران  
<sup>۲</sup> گروه انگل شناسی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار، گرمسار، سمنان، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** با توجه به موارد متعدد بروز درد و اهمیت کنترل آن، همچنین عوارض شناخته شده مواد ضددرد مانند مرفین و گزارشات احتمالی مبنی بر تاثیر مثبت عصاره آبی گیاه سنجد، تحقیق حاضر جهت مقایسه اثر دوزهای مختلف این عصاره با و بدون مرفین بر میزان ضددردی انجام گرفت.

**روش بررسی:** این مطالعه تجربی روی ۸۰ سر موش سوری نر نژاد NMRI با وزن تقریبی  $28 \pm 3$  گرم انجام پذیرفت. حیوانات مورد استفاده به ۱۰ گروه ۸ تایی شامل کنترل، کنترل مثبت (شم)، گروه دریافت کننده مرفین به مقدار ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، گروه‌های دریافت کننده عصاره آبی میوه سنجد با مقادیر ۶۲/۵، ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به تنهایی و گروه‌های دریافت کننده عصاره آبی میوه سنجد با مقادیر فوق همراه با مرفین به میزان ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تقسیم شدند. تزریق عصاره به صورت داخل صفاقی و سی دقیقه قبل از شروع آزمون رایتینگ انجام گردید. به گروه کنترل نیز حجمی برابر با مرفین به صورت داخل صفاقی از سرم فیزیولوژی تزریق شد. در گروه کنترل مثبت ایندومتاسین به میزان ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد و سپس تعداد انقباضات شکمی به عنوان معیاری از درد احشایی، به مدت ۳۰ دقیقه شمارش گردید. میزان درد در گروه‌های مورد آزمایش با آزمون کروسکال والیس مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** تحقیق روی ۸۰ سر موش در دو مرحله با و بدون مرفین و با سه دوز عصاره انجام گرفت. میزان درد در گروه شاهد  $88/4 \pm 2/4$  و با دوز ۶۲/۵ میلی گرم عصاره سنجد بدون مرفین  $39/6 \pm 2/4$  و با مرفین برابر  $9/3 \pm 1/4$  بود ( $p < 0/0001$ ). در ضمن نتایج نشان داد که با افزایش دوز عصاره، میزان ضددردی نیز افزایش یافت ( $p < 0/0001$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که استفاده از عصاره میوه سنجد می‌تواند به همراه مرفین سبب افزایش اثرات ضددردی آن گردد.

**واژگان کلیدی:** عصاره میوه سنجد، مرفین، ضد درد، تست رایتینگ، موش سوری.

### مقدمه

درد احشایی یکی از دردهای رایج ناشی از بیماری‌ها است که نیاز به درمان دارویی دارد. علی‌رغم این باور که درد احشایی از

دردهای سوماتیک است، مکانیزم عصبی و مسیرهای انتقال آن متفاوت می‌باشد. درد احشایی با هیپرالژزی راجعه (Recurrent Hyperalgesia) مشخص می‌شود و الزاما با ضایعه بافتی همراه نیست. انتقال آن توسط فیبرهای آورانی صورت می‌گیرد که به طور معمول به محرک پاسخ نمی‌دهند و فیبرهای آوران خاموش (Nociceptors silent) نامیده می‌شوند. این فیبرها عموما با محرک‌های با آستانه بالا مثل

آدرس نویسنده مسئول: دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، گروه زیست شناسی، دکتر غلامحسن

واعظی (e-mail: gn\_vaezi@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۸/۱۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۱۰/۲۱

روی سنجد تأیید کرده است که میوه و برگ‌های این گیاه حاوی مقادیر قابل توجهی از ترکیبات فلاونوئیدی، ترپنوئید، گلیکوزیدهای قلبی، سیتواسترول و کاروکول می‌باشد (۱۰، ۱۹-۱۷). تحقیقات نشان داده است که برخی از ترکیبات فلاونوئیدی و سیتواسترول واجد اثرات ضددردی و ضد التهابی می‌باشند (۲۰، ۲۱). تحقیقات قبلی تأیید می‌کنند که هسته، میوه و برگ‌های این گیاه دارای اثرات ضددردی و ضد التهابی هستند (۱۴، ۱۹، ۲۵-۲۲). همچنین نقش عصاره آبی و الکلی میوه سنجد در شلی عضلات صاف روده موش سوری بررسی شده و مشخص گردیده است که فلاونوئیدهای موجود در میوه گیاه سنجد در شلی عضلات صاف دخالت دارند (۱۴). لذا با توجه به گزارشات فوق و با وجود اینکه در مورد تاثیر مقادیر مختلف عصاره آبی میوه گیاه سنجد همراه با مرفین مطالعه‌ای صورت نگرفته است، نقش تاثیر مقادیر مختلف عصاره آبی گیاه فوق بردردهای احشایی ناشی از تزریق اسید استیک و همچنین تداخل اثر آن با مرفین و گروه شاهد آنها، در این تحقیق انجام گرفت.

### مواد و روشها

تحقیق به روش تجربی روی تعداد ۸۰ سر موش سوری انجام گرفت. میوه گیاه سنجد (*Elaeagnus angustifolia*) از اطراف شهرستان دامغان در استان سمنان واقع در جنوب رشته کوه البرز جمع آوری شد و در درجه حرارت اتاق خشکانده شد. برای تهیه عصاره، ابتدا ۱۵۰ گرم میوه کامل (همراه با هسته) آسیاب شده، سپس به ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر در حال جوشش اضافه شده و جوشش ۲۰ دقیقه ادامه یافت. در طول مدت جوشش با همزن شیشه‌ای محتوی بشر بهم زده شد. پس از اتمام ۲۰ دقیقه محتویات بشر با کمک فیلتر کاغذ صافی و قیف پوشش صاف گردید. سپس عصاره حاصله به درون ظرف شیشه‌ای منتقل و در دستگاه روتاری اوپراتور با دمای ۵۰-۴۰ درجه قرار داده و آبگیری گردید. پس از تبخیر آب آن عصاره به شیشه درپوش دار منتقل و در یخچال ۱۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. در زمان آزمایش عصاره در نرمال سالین حل و غلظت مورد نظر (۶۲/۵، ۱۲۵ و ۲۵۰) تهیه شد. جهت تعیین رطوبت عصاره، ۲ میلی‌گرم عصاره نهایی در یک آون در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷۲ ساعت قرار گرفت و پس از اندازه‌گیری وزن، کاهش وزن آن به عنوان معرف رطوبت استفاده گردید.

آسیب بافتی و التهاب تحریک شده و به محرک‌های مکانیکی کمتر پاسخ می‌دهند. واسطه شیمیایی در این فیبرها عموماً ماده P است. گرچه تحقیقات جدید مکانیسم و فیزیولوژی درد احشایی را تا حدودی مشخص کرده است، با این وجود پیدایش درمان‌های بالینی جدید برای دردهای احشایی از نظر علمی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۱). اویپوئیدها هنوز داروهای انتخابی در درمان دردهای شدید می‌باشند. با این وجود مصرف مزمن داروهای فوق دارای محدودیت‌هایی است (۲). استفاده از دوزهای بالای مرفین در درمان درد شدید موجب بروز عوارض جانبی مانند تهوع، استفراغ و حتی دپرسیون تنفسی می‌شود (۳). در دردهای پایدار، میزان مرفین مورد نیاز به علت کاهش اثر ضددردی باید افزایش یابد و در نتیجه منجر به بروز پدیده تحمل و وابستگی می‌گردد. به علاوه انواع خاصی از درد حتی با تجویز اپیوئیدها نیز درمان نمی‌شوند (۴). وابستگی، تحمل و عدم ایجاد اثر ضددردی مطلوب، استفاده از اپیوئیدها را محدود نموده و در نتیجه استفاده هم‌زمان از داروهای همراه را مطرح می‌سازد (۲).

مصرف مواد شیمیایی و گیاهی یکی از روش‌هایی است که در کنترل درد قدمتی کهن دارد. از سوی دیگر عوارض جانبی بسیار زیاد داروهای شیمیایی و گرانی آنها سبب گرایش مجدد مردم به طب گیاهی شده است (۸-۵) و موجب گردیده است تا مصرف گیاهان دارویی یا طب سنتی در جهان و از جمله ایران رو به توسعه گذارد (۵، ۸).

یکی از تیره‌های گیاهی که در طب سنتی در دنیا حائز اهمیت است، تیره *Elaeagnaceae* می‌باشد که در نواحی شمال آسیا تا هیمالیا و اروپا وجود دارند. در طب سنتی، گونه‌های مختلف آن به عنوان عوامل درمانی به کار می‌رود. به طور مثال میوه‌های رسیده *Elaeagnus philipins* در درمان دیسانتری آمیبی به کار می‌روند (۹). در طب سنتی چین از برگ‌های این گیاه جهت درمان آسم، برونشیت و بیماری‌های تنفسی دیگر استفاده می‌شود (۱۰). همچنین در طب سنتی کشور کره برای آن خواص آنتی‌باکتریال، ضد اسهال و ضدآسمی ذکر نموده‌اند (۱۱). یکی از گیاهانی که در طب سنتی ایران کاربرد فراوانی دارد و برای میوه، صمغ و برگ‌های آن نیز خواص درمانی فراوانی ذکر شده است، زیتون روسی (*Elaeagnus angustifolia*) یا همان سنجد است که در طب سنتی ایران به عنوان ضد درد و ضد التهاب معرفی شده و در درمان بیماری آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود. جوشانده و عصاره میوه سنجد به عنوان درمان مطلوب تب، زردی، آسم، کزاز و آرتریت روماتوئید مطرح شده است (۱۶-۱۲). مطالعات گذشته

و به میزان ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی تزریق شد و پس از ۳۰ دقیقه اسید استیک ۰/۶ درصد به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. در گروه‌های سوم، چهارم و پنجم، ابتدا عصاره میوه سنجد به میزان ۶۲/۵، ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی تزریق و سپس ۱۵ دقیقه بعد ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن مرفین به صورت داخل صفاقی تزریق شد و ۱۵ دقیقه بعد آزمون رایتینگ انجام گرفت.

جهت تعیین سمیت حاد (LD50) عصاره آبی میوه سنجد، عصاره با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی به گروه‌های مختلف حیوانات (هر گروه ۸ عدد موش سوری نر) تزریق شد. سپس حیوانات را ۴۸ ساعت تحت نظر قرار داده و نتیجه مرگ و میر ۴۸ ساعته مشخص و بررسی شد.

داروهای مورد استفاده در این مطالعه، مورفین سولفات (دارو پخش، ایران)، اسید استیک (مرک، آلمان)، ایندومتاسین (شرکت دارویی آریا، ایران) بودند. تمامی داروها (به جز اسید استیک که در آب مقطر به حجم رسید) به صورت تازه در سالیین نرمال حل می‌گردیدند و سپس از طریق داخل صفاقی به موش‌ها تزریق می‌شدند.

تاثیر ضددردی تزریق درون صفاقی مقادیر مختلف عصاره آبی میوه گیاه سنجد در دو مرحله مورد بررسی با آزمون کروسکال والیس و بین گروه‌ها با آزمون من-ویتنی U مورد قضاوت آماری قرار گرفت و  $p < 0.05$  معنی دار تلقی گردید.

## یافته‌ها

تحقیق روی تعداد ۸۰ سر موش سوری و در دو مرحله انجام گرفت. در مرحله اول زمان تاخیر تعداد انقباضات شکمی و درصد مهار ضددردی برحسب گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه گردیده و نشان می‌دهد که تعداد انقباضات گروه شاهد (سالیین) برابر  $88/4 \pm 2/4$  بود و با افزایش مقادیر عصاره سنجد، میزان انقباض و درصد مهار درد کاهش یافت و این تاثیر به لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $p < 0.01$ ). همچنین مقایسه دو به دو گروه‌ها نیز به لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $p < 0.01$ ). به تعبیر دیگر اثر ضد دردی عصاره سنجد با دوز ۶۲/۵ میلی گرم به میزان ۷/۴ واحد (۴۷-۳۶/۴) و یا ۱۵/۶ درصد بیشتر از ایندومتاسین بود ( $p < 0.01$ ).

در مرحله دوم تاثیر مقادیر مختلف عصاره میوه گیاه سنجد با و بدون مرفین در جدول ۲ ارائه گردیده و نشان می‌دهد که در

موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI با محدوده وزنی  $28 \pm 3$  گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شده و در شرایط آزمایشگاهی با درجه حرارت  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و وسیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۴۰ تا ۶۰ درصد نگهداری شدند. حیوانات در گروه‌های ۶ تایی در قفس‌های پلکسی گلاس نگهداری شده و به استثنای زمان آزمایش، همواره به آب و غذا دسترسی داشتند. هر حیوان فقط یک بار مورد آزمایش قرار گرفت.

جهت انجام آزمون رایتینگ یا Writhing test (انقباضات شکمی)، قبل از هر آزمایش، موش‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در قفس‌های پلی‌اتیلن شفاف قرار داده می‌شدند تا به محیط عادت کنند. انقباضات شکمی (Writhing reflex) به وسیله تزریق داخل صفاقی اسید استیک ۰/۶ درصد ( $10 \text{ mg/kg}$ ) وزن بدن) ایجاد گردیده و تعداد انقباضات شکمی به مدت ۳۰ دقیقه شمارش شد. انقباضات شکمی همراه با بازکردن پاهای عقب و یا کشیدن تمام بدن مشخص می‌گردید (۲۶). درصد مهار درد از فرمول زیر بدست آمد:

میانگین تعداد انقباضات شکمی (تعداد رایت‌ها) گروه کنترل منهای میانگین تعداد انقباضات شکمی (تعداد رایت‌ها) گروه درمانی تقسیم بر میانگین تعداد انقباضات شکمی (تعداد رایت‌ها) گروه کنترل ضرب در ۱۰۰

$$\% \text{ inhibition} = \frac{\text{Mean No. of writhes (control)} - \text{Mean No. of writhes (test)}}{\text{Mean No. of writhes (control)}} \times 100$$

حیوانات مورد آزمایش بطور تصادفی به ده گروه هشت‌تایی تقسیم شدند. در آزمایش نخست حیوانات به ۵ گروه تصادفی تقسیم شدند. در هر گروه به ۸ سر موش سوری کنترل، نرمال سالیین تزریق گردید. در گروه دوم (گروه کنترل مثبت یا شم) میزان ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ایندومتاسین به صورت داخل صفاقی تزریق شد. گروه‌های سوم، چهارم و پنجم، عصاره میوه سنجد را به میزان ۶۲/۵، ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند و در نهایت پس از ۳۰ دقیقه اسید استیک ۰/۶ درصد به صورت داخل صفاقی تزریق و انقباضات شکمی به مدت ۳۰ دقیقه شمارش گردید.

در آزمایش دوم و به منظور تعیین اثر تجویز توام مرفین و عصاره میوه سنجد بر دردهای احشایی، مجدداً حیوانات به ۵ گروه تصادفی تقسیم شدند. در گروه کنترل نرمال سالیین به ۸ سر موش سوری تزریق گردید. در گروه دوم مرفین به تنهایی

**بحث**

تحقیق حاضر نشان داد که عصاره میوه سنجد همراه مورفین در مقایسه با هر کدام از آنها به تنهایی کاهش درد بیشتری را به وجود می‌آورد. مطالعات قبلی در مورد گیاه سنجد مشخص نمود که عصاره هسته میوه سنجد اثرات ضد درد (۲۵) داشته، همچنین اثرات ضددردی و ضدالتهابی میوه (۲۳) و برگ (۲۲) سنجد در تست فرمالین در رت نیز به تأیید رسیده است. ایجاد انقباضات شکمی ناشی از تجویز درون صفاقی اسید استیک به عنوان یکی از تست‌های استاندارد جهت بررسی اثر داروهای جدید در درمان دردهای احشایی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۶). تست رایتینگ نه تنها به عنوان یک آزمون استاندارد برای انقباضات شکمی محسوب می‌شود، بلکه در بخش ایلئوم دستگاه گوارش نیز استفاده می‌شود که با مشاهده و شمارش انقباضات شکمی قابل بررسی است (۲۷). آزمایشات فیتوشیمیایی در مطالعات قبلی نشان داد که سنجد حاوی فلاونوئیدها، تریئوئیدها و گلیکوزیدهای قلبی است و اثرات ضددردی و ضدالتهابی میوه این گیاه به خاطر فلاونوئیدهای موجود در آن می‌باشد (۱۴، ۲۲، ۲۳، ۲۵). فلاونوئیدها ترکیبات ضد درد و ضدالتهابی در گیاهان می‌باشند که تأثیر مستقیم آنها بر سنتز پروستاگلاندین‌ها به طور قطع مشخص شده است (۲۸). فلاونوئیدها یکی از مهار کننده‌های آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید به شمار می‌آیند و مانع از تولید نیتریک اکساید می‌شوند (۲۹). از آن جا نیتریک اکساید می‌تواند میانجی پر دردی باشد (۳۰)، بنابراین کاهش آن منجر به فعالیت ضددردی می‌شود.

مطالعات دیگر نشان داده که فلاونوئیدها با مهار فعالیت گیرنده N-متیل-D اسپاراتات، سبب کاهش کلسیم داخل سلولی می‌شوند و به دنبال آن فعالیت آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید و فسفو لیپاز A<sub>2</sub> وابسته به کلسیم کاهش می‌یابد. در نتیجه با کاهش نیتریک اکساید و پروستاگلاندین‌ها، اثرات ضددردی خود را نشان می‌دهند (۳۱ و ۳). مهار فعالیت آنزیم فسفو لیپاز A<sub>2</sub> باعث مهار تبدیل اسید فسفوتیدیک به اسید آراشیدونیک می‌شود و در نتیجه سنتز پروستاگلاندین‌ها مهار می‌گردد (۳). با توجه به شواهد موجود، فلاونوئیدها با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز تولید پروستاگلاندین‌ها را از اسید آراشیدونیک در پاسخ به محرک های التهابی مهار می‌نمایند (۳۲) و واضح است که اسید استیک در تست رایتینگ، درد را از طریق آزاد نمودن آراشیدونیک اسید و افزایش بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها و سیکلواکسیژناز موجب می‌شود (۳۳). از سوی دیگر اثر ضد

گروه شاهد (سالین) میزان درد  $89 \pm 2/1$  بود و در گروه مرفین به تنهایی نیز این میزان برابر  $24 \pm 4/1$  گزارش گردید که با افزایش دوز عصاره، میزان درد کاسته شد ( $p < 0/001$ ) و حتی هنگامی که حداقل دوز عصاره  $62/5$  میلی گرم) توام با مرفین استفاده شد، میزان درد  $9/3 \pm 1/4$  بود که برابر بهتر از مرفین عمل نمود و اختلاف دو به دو همه گروه‌ها به لحاظ آماری معنی‌دار بود، به تعبیر دیگر تزریق عصاره آبی میوه سنجد همراه مرفین دارای اثرات بی‌دردی بیشتری نسبت به زمانی است که مرفین و یا عصاره به تنهایی تزریق می‌گردند.

**جدول ۱- زمان تاخیر، تعداد انقباضات شکمی و میزان مهار**

ضددردی برحسب گروه‌های مورد مطالعه

گروه های درمانی	دوز	زمان تاخیر (ثانیه)	تعداد انقباضات شکمی	درصد مهار
سالین	۱۰*	$142/6 \pm 22/5$ †	$88/4 \pm 2/4$ †	-
عصاره میوه سنجد	۶۲/۵	$236/4 \pm 36/9$	$39/6 \pm 1/9$	۵۵/۲
عصاره میوه سنجد	۱۲۵	$215/7 \pm 20/4$	$28/7 \pm 2/3$	۶۷/۵
عصاره میوه سنجد	۲۵۰	$110/8 \pm 58/6$	$3/7 \pm 1/9$	۹۵/۸
ایندومتاسین	۵	$247/6 \pm 27/8$	$47 \pm 2/1$	۴۶/۸

mg/kg, i.p. † میانگین ± خطای معیار

**جدول ۲- زمان تاخیر، تعداد انقباضات شکمی و درصد مهار درد**

برحسب گروه های مورد مطالعه

گروه های درمانی	دوز	زمان تاخیر (ثانیه)	تعداد انقباضات شکمی	درصد مهار
سالین	۱۰*	$150/6 \pm 23/4$ †	$89 \pm 2/1$ †	-
عصاره میوه سنجد و مورفین	۶۲/۵	$671/6 \pm 169/1$	$9/3 \pm 1/4$	۸۹/۵
عصاره میوه سنجد و مورفین	۱۲۵	$168/9 \pm 10/9$	$1/4 \pm 0/9$	۹۸/۳
عصاره میوه سنجد و مورفین	۲۵۰	$452/7 \pm 292/8$	$0/4 \pm 0/3$	۹۹/۵
مورفین	۲	$376/3 \pm 5/1$	$24 \pm 4/1$	۷۳

mg/kg, i.p. † میانگین ± خطای معیار

در این آزمون در حیواناتی که عصاره آبی میوه سنجد به صورت درون صفاقی در دوزهای ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ دریافت کرده بودند، بعد از ۴۸ ساعت مرگ و میری اتفاق نیفتاد و همچنین عصاره آبی میوه گیاه سنجد در مقادیر ۵، ۲۵، ۳۱، ۶۲، ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن مورد استفاده قرار گرفت. هر دوز در ۸ عدد موش سوری نر بررسی و میزان ۵۵/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از عصاره به عنوان میزان موثر گیاه در کاهش درد انتخاب شد.

صورت می‌گیرد. فعال شدن این گیرنده‌ها باعث باز شدن کانال‌های پتاسیمی و خروج پتاسیم و بسته شدن کانال‌های کلسیمی ولتاژ بالا و در نتیجه هیپرپلاریزاسیون غشاء و مهار تولید نیتریک اکساید می‌گردد. در نتیجه گلوتامات و ماده P نیز از نورون پیش‌سیناپسی آزاد نمی‌شوند (۵). اثر مرفین روی off-cell به صورت پیش‌سیناپسی و غیرمستقیم است (مرفین از آزاد شدن GABA جلوگیری می‌نماید) که سبب فعال شدن off-cell و متوقف شدن درد می‌گردد (۳۸). در ضمن تحریک گیرنده‌های  $\mu$  باعث فعال شدن سیستم نورآدرنژیک (گیرنده  $\alpha_2$  - آدرنژیک)، سیستم سروتونرژیک و کاهش درد در سطح نخاع می‌شود (۳۹). همچنین اثبات شده که در دردهای احشایی ناشی از تزریق اسید استیک غلظت اسیدهای آمینه تحریکی مثل گلوتامات و آسپاراتات افزایش می‌یابد (۴۰). با توجه به یافته‌های این تحقیق و مطالعات سایر محققان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که عصاره میوه سنجد و مرفین به صورت سینرژیک عمل نموده و عصاره میوه سنجد قادر است اثر ضدردی مورفین را تقویت نماید.

### قدردانی و تشکر

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از زحمات آقای دکتر رستم‌زاده معاونت دارو و غذای دانشگاه علوم پزشکی سمنان که در این پروژه با ما همکاری صمیمانه داشته‌اند، تشکر و قدردانی نماییم.

التهابی فلاونوئیدها با مهار سیتوکین‌های التهابی نظیر عامل نکروز توموری (TNF) از ماکروفاژهای فعال شده در التهاب اعمال می‌گردد و این مواد پیش‌التهابی سبب افزایش سنتز پروستاگلاندین‌ها می‌گردند (۲۹). سایر مطالعات، برای فلاونوئیدها نقش آنتی‌اکسیدان و بدین ترتیب صرفه‌جویی در مصرف ویتامین C را قائل شده‌اند (۱۲، ۱۶، ۳۴، ۳۵). به علاوه برخی از فلاونوئیدها از طریق مهار کاتکول-O-متیل ترانسفراز دارای خاصیت حفظ و صرفه‌جویی کاتکول‌آمین‌ها می‌باشند. خاصیت آنتی‌اکسیدان و حفظ‌کننده کاتکول‌آمین‌ها مهم‌ترین مشخصه‌های خاصیت ضدالتهابی فلاونوئیدها است (۳۶). بنابراین احتمال می‌رود بخشی از آثار ضدردی این عصاره از آثار ضد التهابی آن ناشی گردد.

در این آزمایش برای کاهش درد از مرفین که یک داروی اپیوئیدی ضد درد است، استفاده شد. مرفین با اثر بر سیستم ضد درد، سبب کاهش درد می‌شود. گیرنده‌های مرفین در سیستم عصبی شامل گیرنده‌های  $\mu$ ،  $k1$  و  $k3$  هستند. ولی مرفین بیشتر به گیرنده‌های  $\mu$  متصل می‌گردد. در تحقیقات قبلی مشخص شده است که گیرنده  $\mu$  در بخش‌هایی که در تعدیل درد دخالت دارند، از جمله کورتکس آمیگدال، هیپوتالاموس، ماده خاکستری دورقناتی و نورون‌های موجود در شاخ پشتی نخاع وجود دارد. اثر مرفین در کاهش درد به این صورت است که باعث متوقف شدن on-cell و کاهش آزادسازی گلوتامات در نورون‌های درجه اول در نخاع می‌شود. این اثر بازدارندگی به طور مستقیم و به صورت پس‌سیناپسی از طریق فعال شدن فسفولیپاز C و مهار آنزیم آدنیلات سیکلاز

### REFERENCES

1. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. Lancet 1999; 353: 2145-48.
2. Way WL, Field HL, Schumacher MA. Opioid analgesics and antagonists. In: Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology. USA: Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies; 2001. p.512-32.
3. Dickenson AH. Neurophysiology of opioid poorly responsive pain. Cancer Surv 1994; 21: 5-16.
4. Portenoy RK. Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. Cancer Surv 1994; 21: 49-65.
5. Elisabetsky E, Amador TA. Analgesic activity of psychotria colorata muellarg alkaloids. J Ethnopharmacol 1995; 23: 77-83.
6. Emami A, Shams MR, Nekouie N. Herbal therapy, the treatment of disease through herbal medicine. 1<sup>st</sup> ed. Tehran: Tanin; 2002. p.11. [In Persian]
7. Hardwicke CJ. WHO and pharmaceutical industry. Common areas of interesting and differing views. Adverse Drug React Toxicol Rev 2002; 21: 51-99.
8. Rojhan MS. The health and treatment of disease with herbal therapeutics. 1<sup>st</sup> ed. Tehran: Tanin; 1999. p.6. [In Persian]
9. Perry LM. Medicinal plants of the east and south-east Asia. London: MIT press; 1980. p.131.
10. Goncharova NP, Plagar VN, Rashkes Y. Oxygenated fatty acids of seeds of *Elaeagnus angustifolia*. Khim Prir Soedin 1994; 31: 715-19.

11. Nishino C, Enoki N, Tawata S, Mori A, Kobayashi K, Fukushima M. Antibacterial activity of flavonoids against staphylococcus epidermidis, a skin bacterium. *Agric Biol Chem* 1987; 51: 139-43.
12. Clawson ML, Caru M, Benson DR. Diversity of *frankia* strains in root nodules of plants from the families *Elaeagnaceae* and *Rhamnaceae*. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 3539-43.
13. Gurbuz I, Ustun O, Yesilada E, Sezik E, Kutsal O. Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. *J Ethnopharmacol* 2003; 88: 93-97.
14. Hosseinzadeh H, Ramezani M, Namjo N. Muscle relaxant activity of *Elaeagnus angustifolia* L. fruit seeds in mice. *J Ethnopharmacol* 2003; 84: 275-78.
15. Jiang F, Dan J, Wang H, Wang J. Optimizing the ultrasonic extraction of tannin in *Elaeagnus angustifolia* L. by uniform design. *Zhong Yao Cai* 2002; 25: 815-16.
16. Jiang F, Xie J, Dan J, Liu J, Wang H. Selection of optimal ultrasonic extraction process of *Elaeagnus angustifolia* L. by uniform design. *Zhong Yao Cai* 2001; 24: 891-92.
17. Amin Gh. Herbal medicine, the Iranian folkloric drugs. 1<sup>st</sup> ed. Tehran: Ministry of Health, Deputy of Research; 2001. p.101-106. [In Persian]
18. Dembinska-Migas W, Gill S. Flavonoids in leaves of *Elaeagnus angustifolia* L. *Pol J Pharmacol Pharm* 1973; 25: 599-606.
19. Hosseinzadeh H, Rahimi R. Anti- Inflammatory effects of *Elaeagnus angustifolia* fruits in mice and. *Iranian J Med Sci* 1999; 24: 144-47.
20. Gupta MB, Nath R, Srivastava N, Shanker K, Kishor K, Bhargava KP. Anti-inflammatory and antipyretic effects of sitosterol. *Planta Med* 1979; 3: 157-63.
21. Muthiah NS, Vijayasekaran V. Antiinflammatory activity of flavone and its methoxy derivative: structure activity study. *Ind J Pharmac Sci* 1993; 55: 180-83.
22. Soofi Abadi M, Esmaili MH, Haghdoost H, Gheibi N. Effect of aqueous extract of *Elaeagnus angustifolia* on the pain in male rat. *Yakhteh* 2008; 10: 23-29. [In Persian]
23. Ahmadiani A, Hosseiny J, Semnanian S, Javan M, Saeedi F, Kamalinejad M, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Elaeagnus angustifolia* fruit extract. *J Ethnopharmacol* 2000; 72: 287-92.
24. Ahmadiani A, Fereidoni M, Semnanian S, Kamalinejad M, Saremi S. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Sambucus ebulus* rhizome extract in rats. *J Ethnopharmacol* 1998; 61: 229-35.
25. Ramezani H, Hosseinzadeh H, Daneshmand N. Antinociceptive effect of *Elaeagnus angustifolia* fruit seeds in mice. *Fitoterapia* 2001; 72: 255-62.
26. Koster R, Anderson M, De Beer Ej De EJ. Acetic acid for analgesic screening. *Fed Pro* 1959; 18: 412.
27. Friese N, Chevalier E, Angel F, Pascaud X, Junien JL, Dahl SG, et al. Reversal by kappa-agonists of peritoneal irritation-induced ileus and visceral pain in rats. *Life Sci* 1997; 60: 625-34.
28. Alcaraz MG, Hoult RS. Actions of flavonoids and the novel anti- inflammatory flavone, Lhypolaetin-8-L-glucoside, on prostaglandin biosynthesis and inactivation. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 2477-82.
29. Toker G, Kupeli E, Memisoglu M, Yesilada E. Flavonoids with antinociceptive and anti-inflammatory activities from the leaves of *Tilia argentea* (silver linden). *J Ethnopharmacol* 2004; 95: 393-97.
30. Mehmet O, Yagiz U, Mehmet G. Comparison of effects of specific and nonspecific inhibition of nitric oxide synthase on morphine analgesia, tolerance and dependence in mice. *Life Sci* 2003; 72: 1943-51.
31. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, eds. Text book of pharmacology. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 1999. p.148-633.
32. Kupeli E, Tadi LL, Akdemir ZS, Yesilada E. Estimation of antinociceptive and anti-inflammatory activity on *Geranium Pretense* subsp. *Finitinum* and its phenolic compounds. *J Ethnopharmacol* 2007; 114: 234-24.
33. Vale ML, Marques JB, Moreira CA, Rocha FA, Ferreira SH, Poole S, et al. Antinociceptive Effects of interleukin-4, -10, and -13 on the writhing response in mice and zymosan- induced knee joint incapacitation in rats. *Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 102-104.
34. Iriondo JM, De LI, Perez C. Micropropagation of *Elaeagnus angustifolia* from mature trees. *Tree Physiol* 1995; 15: 691-93.

35. Klich MG. Leaf variations in *Elaeagnus angustifolia* related to environmental heterogeneity Environ Exp Bot 2000; 44: 171-83.
36. Zitzer SF, Dawson JO. Seasonal changes in nodular nitrogenase activity of *Alnus glutinosa* and *Elaeagnus angustifolia*. Tree Physiol 1989; 5: 185-94.
37. Budai D. Neurotransmitters and receptors in the dorsal horn of spinal cord. Acta Biologica Szegediensis 2000; 44: 21-38.
38. Fields H. State-dependent opioid control of pain. Nat Rev Neurosci 2004; 5: 565-75.
39. Davidson EM, Coggeshal RE, Carlto SM. Peripheral NMDA and non-NMDA glutamate receptore contribute to nociceptive behaviors in rat formalin test. Neuroreport 1997; 8: 641-46.
40. Fields HL, Malick A, Burstein R. Dorsal horn projection targets of on and off cells in the rostral ventromedial medulla. J Neurophysiol 1995; 4: 1742-59.