Archive of SID

مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره هفتم، شماره سوم، پاییز ۱۳۸۷، ۱۷۲-۱۶۵

اثرات ضد دردی و ضدالتهابی عصاره آبی - الکلی گیاه بیلهر *(Dorema aucheri)* با استفاده از تست فرمالین و مدل کاراژینان در موش صحرایی نر

مختار مختاری[۱]، مهرداد شریعتی[۲]، حکیمه نیکنام[۳]

دریافت مقاله: ۸۶/۹/۲۵ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۷/۲/٤ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۷/٤/۱۵ پذیرش مقاله: ۸۷/٦/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به خواص عصاره‌های گیاهان خانواده چتریان، در این پژوهش به بررسی اثرات ضد دردی و ضد التهابی عصاره آبی – الکلی گیاه بیلهر پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ۸۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۹۰ گرم استفاده شد که به ۱۰ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. برای بررسی اثرات ضد دردی از تست فرمالین و برای بررسی اثر ضد التهابی از مدل کاراژینان ایجاد کننده ادم پا در موش‌ها استفاده گردید. همه حیوان‌ها با مقادیر ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره بیلهر از طریق دهانی پیش‌درمانی شدند. به گروه کنترل هیچ دارویی تجویز نشد و گروه شاهد فقط آب مقطر دریافت کرد. ۵-۰ و ۶۰-۱۶ دقیقه بعد از تزریق فرمالین به ترتیب به عنوان مراحل حاد و مزمن درد در نظر گرفته شد. حجم پای حیوان بلافاصله و ۲/۵ ساعت پس از تزریق کاراژینان توسط جیوه اندازه‌گیری گردید. تجزیه و تحلیل آماری نتایج با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA و t-test انجام شد.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده نشان داد عصاره گیاه بیلهر به صورت وابسته به مقدار باعث کاهش معنی‌دار درد در مرحله حاد آزمون فرمالین می‌شود در حالیکه در مرحله مزمن فقط با مقدار حداکثر، درد کاهش می‌یابد. هم‌چنین یافته‌ها نشان داد عصاره این گیاه با مقدار حداکثر موجب کاهش ادم پا در آزمون کاراژینان می‌گردد.

نتیجه‌گیری: احتمالاً فلاوونویدها با مهار فعالیت گیرنده‌های N- متیل – D -آسپارتات سبب کاهش کلسیم داخل سلولی می‌شوند و به دنبال آن فعالیت آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید و فسفو لیپاز A_2 وابسته به کلسیم کاهش می‌یابد و اثرات ضد دردی بروز می‌کند. به نظر می‌رسد اثرات ضد التهابی عصاره گیاه بیلهر از طریق کاهش پروستاگلاندین‌ها صورت می‌گیرد. بنابراین نتایج حاصل می‌تواند موید اثرات ضد دردی و ضد التهابی گیاه فوق باشد.

واژه‌های کلیدی: درد، التهاب، بیلهر، موش صحرایی

مقدمه

درد از جمله تجاربی است که هر انسانی در طول عمر خود با آن مواجه می‌شود. درد از یک طرف هشداری برای آگاهی از آسیب بافتی و از طرف دیگر احساس ناخوشایندی است که همواره روح و جسم انسان را مورد حمله قرار می‌دهد [۱]. به علت پیچیدگی و تظاهرات چندگانه درد، درمان درد حاد و

۱- (نویسنده مسئول) دانشیار گروه آموزشی زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

تلفن : ۰۷۲۱-۲۲۳۹۹۳۳، فاکس: ۰۷۲۱-۲۲۳۰۵۰۸، پست الکترونیکی : mokhtar_mokhtary @ yahoo.com

۲- استادیار گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

۳- کارشناس ارشد گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

www.SID.ir

Archive of SID

مزمن موضوع بسیاری از تحقیقات بالینی و آزمایشگاهی است. شواهد زیادی مبنی بر دخالت سیستم‌های نوروشیمیایی مانند سیستم اپیوییدی در کنترل درد در دست است [۲] اما داروهای اپیوییدی باعث بروز تحمل و وابستگی و بسیاری از عوارض جانبی دیگر می‌شوند. یکی از راه‌کارهای ممکن جهت دستیابی به داروهای ضد درد جدید با کاربری بالا و آثار محدود کننده کمتر، توجه به گیاهان دارویی و مواد طبیعی است و امروزه مطالعه گونه‌های گیاهی که به طور سنتی به عنوان ضد درد مصرف می‌شوند، یک استراتژی تحقیقاتی پر ثمر در راه تهیه داروهای ضد درد جدید محسوب می‌شود [۳].

گیاه بیلهر (Dorema aucheri) از خانواده چتریان (Umbelliferae) است که در اوایل فصل بهار در برخی از استان‌ها از جمله کردستان، لرستان، چهار محال بختیاری، فارس و کهگیلویه و بویراحمد رویش دارد. در رژیم غذایی ساکنان مناطق مذکور به عنوان چاشنی از ساقه و برگ‌های تازه آن استفاده می‌شود. گیاهی علفی پایا به طول ۱تا ۲ متر پوشیده از تار و دارای ریشه راست، دوکی شکل، ضخیم و منتهی به الیاف فیبر مانند در ناحیه یقه است. گل‌های بسیار کوچک سفید رنگ عاری از دمگل و مجتمع در قسمت انتهایی دارد. چترهای آن نوعی فشردگی خاص نسبت به هم داشته و در ریشه حجیم آن مجاری ترشحی فراوان جایگزین است [۴]. بیلهر گیاهی است سرشار از فلاوونویید و اولین گیاه از خانواده چتریان است که این مواد را تراوش می‌کند [۵]. در گذشته صمغ این گیاه در طب سنتی در درمان برونشیت‌های مزمن و آسم بکار رفته است [۴]. این صمغ در طب مکمل داروهای آنتی اسپاسمودیک و اکسپکتورانت‌ها می‌باشد. هم‌چنین در برابر آسیب‌های کبدی ایجاد شده توسط تتراکلریدکربن گیاه بیلهر دارای اثرات محافظتی است [۶]. برخی عقیده دارند عصاره گیاه بیلهر در پایین آوردن فشار خون نیز مفید است. به دلیل عدم وجود بررسی‌های علمی در مورد اثرات فارماکولوژیک و خواص بیولوژیکی آن و نیز دارا بودن انواع فلاوونویید و با توجه به این که برخی از آن‌ها دارای اثرات ضد دردی و ضد التهابی می‌باشند در این مطالعه اثرات ضد دردی و ضد التهابی آن با استفاده از تست فرمالین و مدل کاراژینان در موش صحرایی نر مورد ارزیابی قرار گرفت. مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد آزمون فرمالین یک روش متداول در ارزیابی درد مزمن است. آزمون فرمالین از این نظر با بیشتر مدل‌های ارزیابی درد تفاوت دارد که امکان بررسی پاسخ دهی حیوان به دردهای مزمن و مداوم که در اثر صدمه بافتی ایجاد می‌شود میسر می‌گردد [۷]. تزریق زیر جلدی فرمالین، دردی دو مرحله‌ای ایجاد می‌کند که از مشخصه‌های مهم این روش ارزیابی درد است. احتمالاً نوروترانسمیترهایی از قبیل ماده P، برادی کینین، گلوتامات و سروتونین در ایجاد درد ناشی از فرمالین نقش دارند [۸].

آزمون کاراژینان یک روش بسیار حساس برای ارزیابی داروهای التهابی غیراستروییدی می‌باشد و به عنوان یک روش کارآمد جهت بررسی اثر ضد التهابی داروهای جدید به کار می‌رود [۹]. امروزه از گیاهان و مواد استخراج شده از آن‌ها نظیر مرفین، آتروپین، رزین، به طور گسترده‌ای در درمان بیماری‌های گوناگون در انسان استفاده می‌شود [۱۰]. تحقیق برای یافتن ترکیبات جدید ضد درد از دهه ۱۹۶۰ میلادی با سرعت و جدیت بیشتری شروع شده است که علت اصلی در این ارتباط دامنه وسیع آثار جانبی ضد دردهای کنونی بوده که استفاده از آن‌ها را با محدودیت‌هایی روبرو کرده است [۳]. هم‌اکنون به طور عمده دو دسته اصلی از مواد ضد درد یعنی اوپیوییدها (مخدرها) و داروهای ضد درد و ضد التهاب غیر استروییدی (شبه آسپرین‌ها) مورد استفاده قرار می‌گیرند که با وجود استفاده فراوان، آثار نامطلوب آن‌ها نیز قابل توجه است. به عنوان مثال شبه آسپرین‌ها، آسیب‌هایی را به دستگاه گوارش، کلیه‌ها و سیستم عصبی مرکزی وارد می‌سازند و علاوه بر آن در برخی از بیماران مؤثر نیستند و حتی ایجاد تحمل نسبت به برخی از آنان گزارش شده است [۱۱]. در مورد داروهای ضد درد اوپیوییدی نیز مشکلاتی مانند مقاومت به دارو، وابستگی، سر خوشی، سوء استفاده و غیره وجود دارد [۳]. بنابراین طب سنتی که مواد خام گیاهی را به عنوان دست مایه اصلی خود به کار می‌برد، در فرهنگ بسیاری از نقاط جهان از جمله در کشور ما از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است [۱۰]. مطالعه حاضر به بررسی اثرات ضد دردی این گیاه

www.SID.ir

Archive of SID

در دو مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین و نیز اثرات ضد التهابی آن با آزمون کاراژینان پرداخته است تا پیش‌بینی اولیه‌ای از اثرات ضد دردی و ضد التهابی این عصاره و مواد مؤثر آن که احتمالاً باعث این اثرات می‌شوند ارایه شود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی حیوانات مورد استفاده ۸۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۹۰ گرم بودند که از خانه پرورش حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی کازرون تهیه گردید. حیوانات به گروه‌های ۸ تایی در ۱۰ قفس و در دمای۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد و در شرایط آزمایشگاهی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزادانه به آب و غذای کافی نگهداری شدند.

اوایل فصل بهار در سال ۱۳۸۵ از کوه‌های اطراف شهر یاسوج مرکز استان کهگیلویه و بویر احمد بخش‌های هوایی گیاه که مصرف خوراکی دارند جهت تهیه عصاره جمع‌آوری و در شرایط مناسب دور از نور آفتاب، خشک و سپس پودر شد. مقدار ۵۰۰ گرم پودر گیاه به نسبت مساوی با الکل اتیلیک و آب مقطر به روش خیساندن مخلوط و به مدت ۲۴ ساعت نگهداری گردید. طی این مدت محتویات ظرف به طور متناوب تکان داده شد تا عصاره در الکل به طور کامل حل شود. سپس ۸ دقیقه عصاره صاف شده با ۴۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردید. مایع سبز رنگ بسیار غلیظ به دست آمده بر روی کاغذ آلومینیومی ریخته و در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد در درون آنکوباتور قرار داده شد تا مخلوط خشک شود. در مرحله بعد مقادیر مورد نظر از عصاره در آب مقطر حل شد تا غلظت‌های مختلف به دست آید [۱۲].

جهت بررسی اثرات ضد دردی عصاره از تست فرمالین استفاده شد. بدین منظور از ۸ سر موش صحرایی نر بالغ در هر گروه استفاده گردید. یک ساعت بعد از تجویز عصاره آبی – الکلی بیلهر با مقادیر ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، میزان ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵٪ به کف پای راست حیوان تزریق گردید و بلافاصله در محفظه آزمایش قرار داده شد [۶]. پاسخ رفتاری درد به کمک آینه‌ای که با زاویه ۴۵ درجه نسبت به سطح افق در زیر محفظه تعبیه شده بود مشاهده و هر ۱۵ ثانیه یکبار پاسخ حرکتی درد به صورت اعداد ۰، ۱، ۲ و ۳ مطابق روش (Dennis, Dubuisson) به شرح زیرثبت گردید [۱۳-۱۴].

صفر- حیوان در راه رفتن تعادل کامل داشت و وزنش روی هر دو پا توزیع شده بود.

۱- حیوان وزن بدن خود را روی پای تزریق شده تحمل نمی‌کرد و یا در موقع راه رفتن مشکل داشت.

۲- حیوان پنجه دردناک را بلند می‌کرد و هیچ گونه تماسی با کف محفظه نداشت.

۳- حیوان پنجه دردناک را می‌لیسید یا به شدت تکان می‌داد.

تعداد این داده‌های کمی به صورت ۱۲ بلوک ۵ دقیقه‌ای شمارش و بر اساس فرمول نمره درد(Pain score) در هر مقطع زمانی ثبت شد. ثبت داده‌ها تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین ادامه یافت. میانگین نمره درد در هر بلوک طبق فرمول زیر محاسبه شد [۱۳-۱۴]:

$$\text{نمره درد} = \frac{0T0+1T1+2T2+3T3}{300}$$

در میانگین نمره درد T_3, T_2, T_1, T_0 تعداد ۱۵ ثانیه‌هایی است که حیوان در یک دوره ۵ دقیقه‌ای به ترتیب رفتارهای ۳، ۲، ۱ و صفر را نشان داد. در کلیه گروه‌ها ۵-۰ دقیقه به عنوان مرحله حاد درد و زمان ۶۰-۱۶ دقیقه به عنوان مرحله مزمن درد در نظر گرفته شد.

اثر ضد التهابی بیلهر نیز با استفاده از آزمون ادم حاصل از کاراژینان مورد مطالعه قرار گرفت. بدین منظور موش‌ها در گروه‌های ۸ تایی مورد استفاده قرار گرفتند. محلول ۱٪ کاراژینان (ساخت شرکت Fluka) در نرمال سالین یک ساعت پیش از هر آزمایش تهیه گردید. ۵۰ میکرولیتر از سوسپانسیون فوق ۰/۵ ساعت پس از تجویز خوراکی عصاره آبی – الکلی گیاه بیلهر به کف پاهای حیوان‌های مورد مطالعه تزریق گردید [۱۴]. تجویز عصاره بیلهر با مقادیر ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام شد، گروه کنترل دارویی دریافت نکرد و گروه شاهد ۱ میلی‌لیتر آب مقطر (حلال عصاره) معادل حجم مصرفی گروه‌های تجربی دریافت کرد.

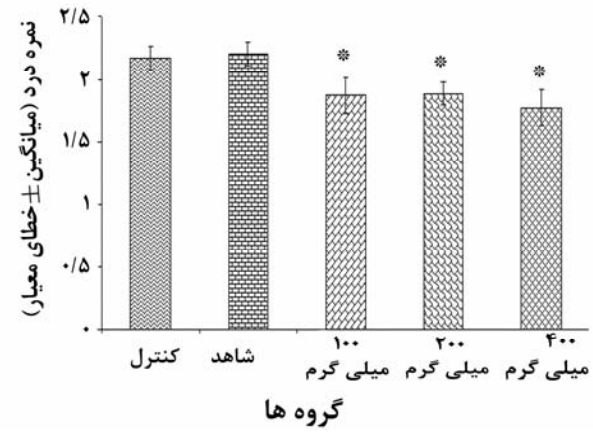
www.SID.ir

Archive of SID

حجم پای حیوان بلافاصله و در فاصله زمانی ۲/۵ ساعت پس از تزریق کاراژینان با استفاده از جیوه اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری حجم پا در جیوه، وزن پا در جیوه برچگالی جیوه تقسیم گردید. چگالی جیوه ۱۳/۶ گرم بر میلی‌لیتر می‌باشد [۱۵]. تجزیه و تحلیل آماری نتایج بین گروه‌ها با استفاده از آنالیز واریانس T-Test, ANOVA انجام شد. اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. نتایج به صورت انحراف معیار± میانگین نشان داده شد.

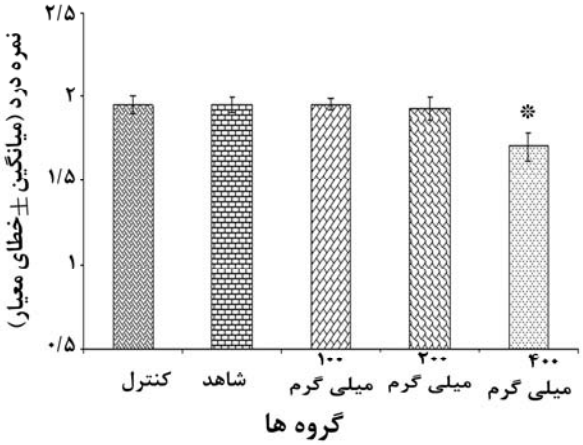
نتایج

همان‌گونه که در نمودار ۱ ملاحظه می‌گردد عصاره آبی - الکلی گیاه بیلهر با مقادیر ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش معنی‌دار نمره درد در مرحله درد حاد (۵-۰ دقیقه) آزمون فرمالین در مقایسه با گروه‌های کنترل و شاهد شده است ($p<۰/۰۵$). کاهش درد به صورت وابسته به مقدار بوده و در مقادیر بیشتر اثرات موضعی بیشتری اعمال نموده است (نمودار ۱).



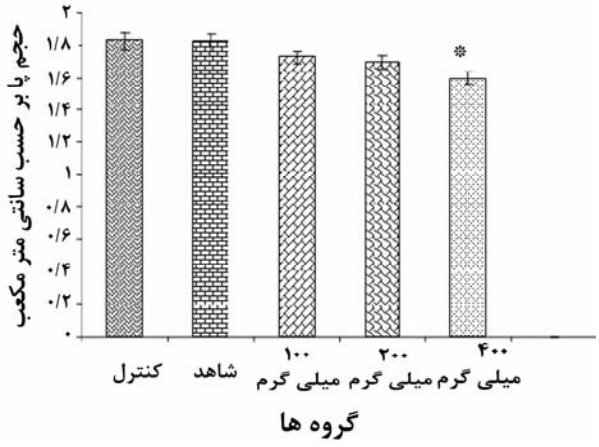
نمودار ۱- مقایسه میانگین نمره درد در مرحله حاد(۵-۰ دقیقه) در موش‌های نر دریافت کننده مقادیر مختلف عصاره گیاه بیلهر با گروه کنترل و شاهد. * ($p\leq ۰/۰۵$).

اثرات ضد دردی عصاره آبی – الکلی گیاه بیلهر درمرحله درد مزمن (۶۰-۱۶) دقیقه پس از تزریق فرمالین ظاهر می‌شود. بررسی آماری نتایج نشان می‌دهد عصاره آبی - الکلی فقط با مقدار حداکثر باعث کاهش درد در مرحله مزمن درد می‌گردد ($p<۰/۰۵$) (نمودار ۲).



نمودار ۲- مقایسه میانگین نمره درد درمرحله مزمن (۶۰-۱۶ دقیقه) در موش‌های نر دریافت کننده مقادیر مختلف عصاره گیاه بیلهر نسبت به گروه کنترل و شاهد. * ($p<۰/۰۵$)

نتایج حاصل از بررسی اثر ضد التهابی عصاره آبی – الکلی گیاه بیلهر با آزمون ادم حاصل از کاراژینان نشان می‌دهد عصاره گیاه با مقدار حداکثر یعنی ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش معنی‌دار التهاب در آزمون کاراژینان در مقایسه با گروه کنترل و شاهد می‌شود (نمودار ۳).



نمودار ۳- مقایسه میانگین التهاب القا شده توسط کاراژینان در موش‌های نر دریافت کننده مقادیر مختلف عصاره گیاه بیلهر با گروه کنترل و شاهد * ($p<۰/۰۵$)

بحث

براساس یافته‌های حاصل از این تحقیق، عصاره آبی – الکلی گیاه بیلهر درد مرحله حاد آزمون فرمالین را در مقایسه با درد مزمن بیشتر کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد مرحله حاد درد ناشی از تزریق فرمالین و تحریک مستقیم گیرنده‌های درد و فعالیت فیبرهای عصبی نوع C باشد در حالی که در مرحله مزمن درد، مجموعه‌ای از واکنش‌های التهابی در بافت آسیب

www.SID.ir

Archive of SID

دیده و تغییرات عملکردی در شاخ خلفی نخاع است که درد را ایجاد می‌کند [۱۴-۱۳]. این تغییرات عملکردی از تحریکات فیبرهای عصبی C در مرحله اول ناشی می‌شوند و به نظر می‌رسد موادی از قبیل ماده P، برادی‌کینین، هیستامین و پروستاگلاندین‌ها در این تحریک نقش داشته باشند [۸].

مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد عصاره گیاه بیلهر حاوی فلاوونوییدها است [۲] که فلاوونوییدها دارای اثرات ضد دردی و ضد التهابی می‌باشند. تأثیر مستقیم آن‌ها بر سنتز پروستاگلاندین‌ها به طور قطع مشخص شده است [۱۶]. فلاوونوییدها یکی از مهارکننده‌های آنزیم سنتزکننده نیتریک اکساید به شمار می‌روند و مانع تولید NO می‌شوند که به دنبال تزریق فرمالین افزایش می‌یابد [۱۷]. از آن جا که NO ممکن است میانجی پر دردی باشد [۱۸]، بنابراین کاهش آن منجر به فعالیت ضد دردی می‌شود. هم‌چنین تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد فلاوونوییدها از طریق سیستم اپیوییدی و سیستم آدرنرژیکی در تعدیل درد دخالت دارند [۲۰-۱۹]. سایر مطالعات نشان می‌دهند فلاوونوییدها با مهار فعالیت گیرنده‌های N- متیل – D -آسپارتات سبب کاهش کلسیم داخل سلولی می‌شوند و به دنبال آن فعالیت آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید و فسفو لیپاز A_2 وابسته به کلسیم کاهش می‌یابد و در نتیجه با کاهش NO و پروستاگلاندین‌ها اثرات ضد دردی خود را نشان می‌دهند [۲۲-۲۱] مهار فعالیت آنزیم فسفولیپاز A_2 باعث مهار تبدیل اسید فسفوتیدیک به اسید آراشیدونیک می‌شود و در نتیجه سنتز پروستاگلاندین‌ها مهار می‌گردد [۲۱]. با توجه به شواهد موجود، فلاوونوییدها با مهار آنزیم سیکلو اکسیژناز تولید پروستاگلاندین‌ها (E) را از اسید آراشیدونیک در پاسخ به محرک‌های التهابی مهار می‌کنند [۲۳]. تاکنون دو نوع آنزیم سیکلواکسیژناز شناخته شده است. آنزیم سیکلواکسیژناز-۱ به طور دایم سنتز می‌شود و پروستاگلاندین‌های حاصل از آن در بسیاری از بافت‌ها نقش‌های محافظت کننده دارند. آنزیم سیکلواکسیژناز -۲ در محل التهاب تولید می‌شود و همیشه وجود ندارد. مطالعات نشان می‌دهد پروستاگلاندین (E) سبب افزایش قابلیت تحریک عصبی همانند التهاب‌های سطحی می‌شود. بنابراین فلاوونوییدها باعث مهار آنزیم سیکلواکسیژناز در سنتز پروستاگلاندین‌ها از اسید آراشیدونیک می‌شوند که در پاسخ به محرک‌های التهابی روی می‌دهد در نتیجه از حساس شدن گیرنده‌های درد که به وسیله این مولکول‌ها به وجود می‌آید جلوگیری می‌شود و احساس دردی را که به همراه این پاسخ‌ها می‌باشد کم می‌کند [۲۵-۲۴]. با توجه به این که التهاب به عنوان یک فرآیند محیطی مولد درد در فاز دوم تست فرمالین شناخته شده است [۳] و از طرفی اثر ضد التهابی فلاوونوییدها با مهار تولید سیتوکین‌های التهابی نظیر عامل نکروز توموری (TNF) از ماکروفاژهای فعال شده در التهاب اعمال می‌گردد، این مواد پیش التهابی در التهاب سبب افزایش سنتز پروستاگلاندین‌ها می‌گردند [۱۷]. بنابراین احتمال می‌رود بخشی از آثار ضد دردی این عصاره از آثار ضد التهابی آن ناشی شود. هم‌چنین از بین ترکیبات دیگر گیاه به کمارین‌ها و روغن‌های ضروری یا ترپن‌ها نیز می‌توان اشاره کرد. از بین روغن‌های ضروری گیاه بیلهر، ترکیب آلفا- اودسمول بلوک کننده کانال‌های کلسیمی نوع P/Q حساس به امگا توکسین می‌باشد و از این طریق موجب مهار آزادسازی نوروترانسمیترها از پایانه‌های فیبرهای درد در شاخ خلفی نخاع می‌شود و در نهایت باعث کاهش درد می‌گردد [۲۶]. مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد به کارگیری آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوییدی (نالوکسان) باعث مهار عملکرد ضددردی کمارین‌ها می‌شود پس می‌توان نتیجه گرفت که بخشی از اثرات ضددردی گیاه به دنبال تداخل عمل با سیستم اپیوییدی به وجود می‌آید [۲۷].

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از این تحقیق و مطالعات سایر محققان به نظر می‌رسد اثرات ضد دردی و ضد التهابی عصاره آبی – الکلی گیاه بیلهر را بتوان به فلاونوییدهای موجود در گیاه نسبت داد. هر چند مطالعات بیشتری لازم است تا بتوان در زمینه تعیین ماده مؤثر و میزان سمیت حاد و مزمن آن دقیق‌تر پاسخ داد.

www.SID.ir

Archive of SID

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات همکار گرامی و ارجمند جناب آقای حسن خواجه‌ای صمیمانه سپاسگزاری می‌گردد.

References

[1] Gyton A, Hall JF. Text book of medical physiology.9th ed, Philadelphia,W.B. Saunders. 1996; pp: 609-62.

[2] Khotib J, Narita M, Suzuki M, Yajima Y, Suzuki T. Functional interaction among opioid receptor types: up-regulation of mu- and delta-opioid receptor functions after repeated stimulation of kappa- opioid receptors. *Neuro pharmacology*, 2004; 46(4): 531-40.

[3] Elisabetsky E, Amador TA, Albuquerque RR, Nunes DS, Carvalho Ado C. Analgesic activity of Psychotria colorata (Willd. ex R. & S.) Muell. Arg. alkaloids. *J Ethnopharmacol*, 1995; 48(2): 77-83.

[4] Zargari A. Pharmaceutical plants. Volume 1, Tehran University press. 1997; pp: 211-2. [Farsi]

[5] Wollenweber E, Dorr M, Rustaiyan A. Dorema aucheri the first umbelliferous plant found to produce exudates flavonoids. *Phytochem*, 1995; 38(6): 1411-5.

[6] Sadeghi H, Ghaitasi I, Mazrooghi N, Sabzali S. The hepatoprotective effects of Dorema auchri on carbon tetrachloride induced liver damage in rats. *J Shahrekord Univ Med Sci*, 2007; 6(1): 38-43. [Farsi]

[7] Dubuisson D, Dennis SG. The Formalin test: a quantitative study of yhe analgesic effects of Morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain*. 1977; 4(2): 161-78.

[8] Willis W. Role of neurotransmitters in sensitization of pain responses. *Ann N Y Acad Sci*, 2001; 933: 142-56.

[9] Just MJ, Recio MC, Giner RM, Cullar MJ, Manez A, Bilia AR, et al. Anti- inflammatory activity of unusual lupine saponins from Buupleurum fruticescens. *Plants Med*, 1998; 64(5): 404-7.

[10] Bogh HO, Andreassen J, Lernmich J. Anti-helmintic usage of extracts of Embelia Schimperi from Tanzania. *J Ethnopharmacol*, 1996; 50(1): 34-42.

[11] Walker JS, Levy G. Effect of multiple dosing on the analgesic action of diflunizal in rats. *Life Sci*, 1990; 46(10): 737-42.

[12] Germano MP, Angelo VD, Sanogo R, Catania S, Alma R, De Pasquale R, et al. Hepatoprotective and antibacterial effects of extracts from Trichilia emetica Vahi (Meliaceae). *J Ethnopharmacol*, 2005; 96(1-2): 227-32.

[13] Tjolsen A, Berge OG,Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The Formalin test: an evaluation of the method. *Pain*. 1991; 51: 17-25.

[14] Chi SCH, Jun HW. Anti-inflammatory activity of ketoprofen gel on carrageenan- induced paw edema in rats. *J Pharm Sci,* 1990; 79: 974-7.

[15] Fereidoni M, Ahmadiani A. Semnanian S, Javan M. An accurate and simple method for measurement of paw edema. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2000;43(1):11-4.

[16] Alcaraz MG, Houli RS. Actions of flavonoids and the novel anti–inflammatory flavone, Hyperlactin-8-Glucoside, on prostaglandin biosynthesis and inactivation. *Biochem Pharmacol*, 1985; 34(14): 2477-82.

[17] Toker G, Kupeli E, Memisoglu M, Yesilada E. Flavonoids with antinociceptive and anti- inflammatory activities from the leaves of Tilia argentea (silver linden). *J Ethnopharmacology*, 2004; 95(2-3): 393-7.

[18] Mehmet O, Yagiz U, Mehmet G. Comparison of the effects of specific and nonspecific inhibition of nitric oxide synthase on morphine analgesia, tplerance and dependence in mice. *Life Sci,* 2003; 72: 1943-51.

[19] Anjaneyulu M, Chopra K. Quercetin a bioflavonoid, attenuates thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,* 2003; 27(6): 1001-5.

[20] Kaur R, Singh D, Chopra K. Participation of Receptors in the Antinociceptive Activity of Quercetin. *J Med Food*, 2005; 8(4): 529-32.

[21] Davidson EM, Coggeshal RE, Carlton SM. Peripheral NMDA and non-NMDA glutamate receptors contribute to nociceptive behaviors in the rat formalin test. *Neuroreport.* 1997; 8(4): 641-6.

www.SID.ir

Archive of SID

[22] Rang HO, Date MM, Ritter JM. Text book of Pharmacology. 3d ed, New York, churchil, Living stone. 1999; 148-76, 609-33.

[23] Kupeli E, Tatli LL, Akdemir ZS, Yesilada E. Estimation of antinociceptive and anti-inflammatory activity on Geranium pretense subsp. finitinum and its phenolic compounds. *J Ethno Pharmacology*, 2007; 114(2): 234-40.

[24] Katzung BG, Basic and clinical pharmacology, 6th ed, New York, Conn Appleton and lang co. Nor walk, connecticl. 1995; 466.

[25] Ahmadiani A, Hosseiny J, Semnanian S, Javan M, Saeedi F, Kamalinajad M, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Elaeagnus angustifolia Fruit extract. *J Ethnopharmacology*, 2000; 72(1-2): 287-92.

[26] Asakura K, Kanemasa T, Minagawa K, Kagawak K, Yagami T, Nakajima M, et al. A-Eudesmol, a P/Q- type ca channel blocker, inhibits neurogenic vasodilation and extravasodilation following electrical stimulation of trigeminal ganglion. *Brain Research*, 2000; 873(1): 94-101.

[27] Leal LK, Ferreira AA, Bezerra GA, Matos FJ, Viana GSB. Anti-Nociceptive, anti-inflammatory and bronchodi_ lator activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: a comparative study. *J Ethnopharmacol*, 2000; 70(2): 151-9.

www.SID.ir