



تداخل عمل ضددردی تزریق درون صفاقی همزمان عصاره آبی میوه رازیانه (*Foeniculum vulgare*) و مرفین در موش سوری

غلامحسن واعظی^{۱*}، محدثه عموزاد خلیلی^۲، کیوان کرامتی^۳

چکیده

مرفین سالهاست به عنوان یک داروی ضددرد مورد استفاده قرار می‌گیرد، ولی با توجه به این که تجویز مکرر مرفین با وابستگی و تحمل همراه است، مطالعات اخیر سعی در تجویز عصاره آبی میوه رازیانه دارد تا استفاده از آن همراه با مرفین اثر ضددردی آن را تقویت و میزان مصرف آن را کاهش دهد. این مطالعه تجربی بر روی ۸۰ موش سوری نر نژاد N-MRI انجام شد (۲۸±۳). حیوانات بطور تصادفی به گروه-های کنترل، شاهد مثبت، دریافت کننده عصاره گیاه رازیانه و دریافت کننده عصاره آبی میوه رازیانه همراه با مرفین تقسیم شدند. گروه‌های کنترل و شاهد مثبت به ترتیب نرمال سالین نمکی ۰/۹٪ و ایندومتاسین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. گروه‌های تجربی نیز تحت تزریق دوزهای ۲۰۰، ۱۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره آبی گیاه رازیانه قرار گرفتند ۳۰ دقیقه بعد از هر تجویز داخل صفاقی، حیوانات برای القاء درد احشایی تحت تزریق اسیداستیک ۰/۶٪ با دوز ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم قرار گرفتند و اثرات ضددردی با شمارش تعداد رایت‌ها (کشیدگی‌ها) بلافاصله بعد از تزریق اسیداستیک در مدت

۳۰ دقیقه ثبت گردید. در آزمایش بعدی تداخل مرفین با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر اثرات ضددردی ناشی از عصاره ۱۵ دقیقه بعد از تجویز عصاره با دوزهای ۲۰۰، ۱۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش رایتینگ ارزیابی شد. داده‌های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آنالیز واریانس یک طرفه در سطح معنی داری $p < 0/05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

عصاره آبی گیاه رازیانه با دوزهای ۲۰۰، ۱۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ایندومتاسین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش معنی داری را در پاسخ به درد در مقایسه با گروه کنترل ایجاد کردند ($P < 0/001$). همچنین گروه دریافت کننده مرفین با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم همراه با عصاره میوه رازیانه با دوزهای ۲۰۰، ۱۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه‌هایی که یکی از آنها را دریافت کرده بودند اثر ضددردی چشم‌گیری بر علیه انقباضات شکمی ایجاد می‌کند ($P < 0/001$). این مطالعه تأیید می‌کند که عصاره آبی میوه رازیانه و مرفین به صورت سینرژیک عمل می‌کنند و عصاره میوه رازیانه اثر ضددردی مرفین را تقویت می‌کند.

واژه‌های کلیدی: رازیانه، مرفین، درد احشایی، ایندومتاسین، تست رایتینگ

مقدمه

درد احساسی است نامطلوب که در اثر آسیب وارده به بافت‌های مختلف ایجاد می‌شود. درد به عنوان عامل هشدار دهنده-ای است که وجود و یا احتمال وجود خطر را در یک عضو نشان می‌دهد [۱۲]. درد احشایی یکی از دردهای رایج ناشی از بیماری‌ها است که نیاز به درمان دارویی دارد. علیرغم این

*۱- دانشیار گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سمنان

gn_vaezi@yahoo.com

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد

دامغان

۳- استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد

اسلامی واحد دامغان



باور که درد احشایی از دردهای سوماتیک است، مکانیزم عصبی و مسیرهای انتقال آن متفاوت است. درد احشایی با هیپرالژی راجعه (Recurrent Hyperalgesia) مشخص می‌شود و الزاماً با ضایعه بافتی همراه نیست [۶].

بیماری، التهاب و آسیب به سیستم عصبی مرکزی و محیطی موجب تغییرات بارز در مسیرهای درد مانند افزایش تحریک پذیری، تغییر در بیان ژن و مولکول‌های جدید نظیر نوروترانسمیترها، آنزیم‌ها و گیرنده‌ها می‌گردد. ابتلا به بعضی از دردها در دراز مدت اثرات نامطلوب روحی و روانی بر فرد تحمیل می‌کند. به همین دلیل بشر همیشه به دنبال یافتن راه حلی برای از بین بردن و یا کاهش درد بوده است و تا کنون تلاش‌های مؤثر زیادی در زمینه شناخت مکانیسم‌های درد و درمان انواع آن صورت گرفته است [۱۶].

شواهد زیادی مبنی بر دخالت سیستم‌های نوروشیمیایی مانند سیستم اپیویدی در کنترل درد در دست است [۱۳]. اما داروهای اپیویدی باعث بروز تحمل و وابستگی و بسیاری از عوارض جانبی دیگر می‌شوند. یکی از راه‌کارهای ممکن جهت دستیابی به داروهای ضد درد جدید با کاربردی بالا و آثار محدودکننده کمتر، توجه به گیاهان دارویی و مواد طبیعی است [۱۰].

گیاه رازیانه (*Foeniculum vulgare*) از خانواده چتریان (Apiaceae) است. میوه رازیانه به عنوان داروی گیاهی سنتی در چین و اروپا استفاده می‌شود. این گیاه بومی جنوب اروپا و مدیترانه است. در پژوهش‌های انجام شده خواص زیادی برای رازیانه ذکر شده است از جمله دانه این گیاه برای افزایش ترشح شیر، افزایش قاعدگی، کمک به زایمان، آرام کردن نشانه‌های یائسگی و افزایش تمایلات جنسی شناخته شده است [۲]. اثر امولسیون روغن رازیانه بر دردهای کولیکی (دردهای گوارشی) در نوزادان، روغن دانه رازیانه کاهش انقباض روده و افزایش حرکت روده‌ی کوچک را نشان می‌دهد. مطالعات پیشنهاد می‌کند که امولسیون روغن رازیانه در کاهش شدت دردهای کولیکی در نوزادان بهتر از دارونماها می‌باشد [۴]. تأثیر بر کاهش فشار خون، اثر کاهش فشار خون بواسطه رسپتورهای آدرنرژیک، موسکارینی، گانگلیونی یا سروتونرژیک ظاهر نمی‌شود در حالیکه آنتاگونیست‌های هیستامین اثر کاهش فشار خون

را در یک روش وابسته به دوز مهار می‌کنند [۱]. فعالیت استروژنیک رازیانه در بدن حیوان نر و ماده تأیید شده است پس از استفاده خوراکی عصاره استونی دانه رازیانه به مدت ۱۵ روز در موش‌های نر، غلظت پروتئین‌ها در بیضه و وازودفران به طور مشخص کاهش و در وزیکول سمینال و غده پروستات افزایش یافت. در موش‌های ماده استفاده خوراکی عصاره به مدت ۱۰ روز منجر به کراتینیزاسیون واژن و سیکل فحلی می‌شود [۱۹]. فعالیت حفاظتی بر کبد با استفاده از مدل القاء آسیب کبد با کرین تتراکلراید (CCL₄) در موش مطالعه شده است، نتایج این مطالعه اثر حفاظتی بر کبد را با کاهش دادن سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آلکالین فسفاتاز (ALP) و بیلروبین سرم نشان می‌دهد [۲۳] و قابل توجه نبودن مرگ و میر در مسمومیت حاد و مزمن با عصاره رازیانه [۲۷] از جمله خواص رازیانه است که در مطالعات گوناگون از آنها نام برده شده است.

لذا با توجه به اهمیت استفاده از مواد خام گیاهی در طب سنتی مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر ضددردی عصاره آبی میوه رازیانه بر دردهای احشایی و همچنین تداخل اثر آن با مرفین در درمان دردهای احشایی به روش رایتینگ مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها:

حیوانات مورد استفاده:

این مطالعه تجربی بر روی ۸۰ موش سوری نر نژاد N-MRI با وزن تقریبی 28 ± 3 گرم (تهیه شده از انستیتو پاستور ایران) انجام گرفت. حیوانات بطور تصادفی گروه بندی شده و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دمای محیط 22 ± 3 درجه سانتی گراد نگهداری شدند. در طی مدت نگهداری و آزمایشها حیوانات با آب و غذای کافی تیمار شدند. هر حیوان فقط برای یک آزمایش مورد استفاده قرار می‌گرفت.

داروها و مواد مصرفی:

میوه گیاه رازیانه (تهیه شده از قزوین)، ایندومتاسین (ساخت شرکت دارویی آریا)، مرفین (ساخت شرکت دارو پخش)،



سرم فیزیولوژی ۰/۹٪ و اسید استیک ۰/۶٪ (ساخت شرکت مرک آلمان)

روش ارزیابی درد در آزمون رایتنینگ:

مطابق روش ساتوس و همکاران (۱۹۹۵) اسیداستیک ۰/۶ درصد به میزان (۱۰mL/kg) به طور داخل صفاقی جهت ایجاد درد مورد استفاده قرار گرفت [۲۶]. قبل از هر آزمایش موش‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در قفس‌های شفاف پلی اتیلن قرار داده می‌شوند تا به محیط عادت کنند. انقباضات شکمی (writhing reflex) به وسیله تزریق داخل صفاقی اسیداستیک ۰/۶ درصد (۱۰mL/kg) ایجاد گردید و تعداد انقباضات شکمی به مدت ۳۰ دقیقه شمارش گردید. انقباضات شکمی به وسیله پیدایش انقباض عضلات شکمی و کشیدن حداقل یکی از اندام‌های حرکتی خلفی مشخص می‌گردد [۲۸-۶].

روش عصاره گیری:

در این تحقیق، برای عصاره گیری گیاه رازیانه از میوه آن استفاده شد که ابتدا در آسیاب برقی آن را به صورت پودر در آورده و در مرحله بعد برای تهیه عصاره ابتدا ۲۰۰ گرم بذر خالص گیاه رازیانه در آب مقطر ریخته شد سپس با روش آزمایشگاهی پرکولاسیون (سوکسله) عصاره بدست آمد. عصاره حاصل با توجه به غلظت مورد نیاز با نرمال سالین رقیق و مورد استفاده قرار گرفت [۱۸].

تعیین سمیت حاد (LD50) عصاره آبی رازیانه:

پس از تزریق داخل صفاقی عصاره به گروه‌های مختلف، حیوانات را ۴۸ ساعت تحت نظر قرار داده و نتیجه مرگ و میر ۴۸ ساعته مشخص و مورد بررسی قرار گرفت. برای بررسی سمیت حاد عصاره از دوزهای بالا (۸۰۰، ۱۶۰۰ و ۳۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) نیز استفاده گردید.

روش انجام آزمایش:

به منظور بررسی تداخل عمل ضد دردی عصاره میوه رازیانه و مورفین بر دردهای احشایی، حیوانات مورد آزمایش به ده گروه هشت تایی تقسیم شدند.

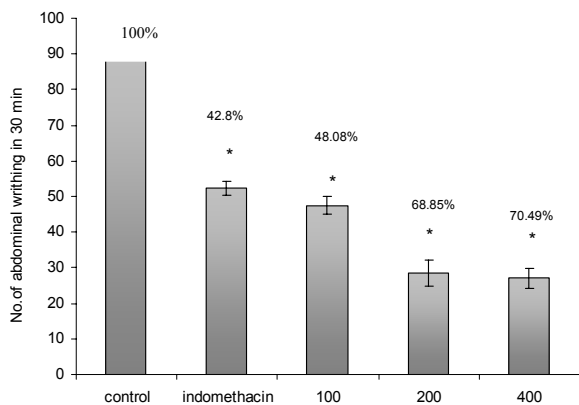
در آزمایش اول حیوانات به ۵ گروه تصادفی (شامل یک گروه کنترل، یک گروه کنترل مثبت و ۳ گروه تجربی (n=۸) برای هر گروه) تقسیم شدند. در گروه کنترل از سالین، گروه کنترل مثبت از ایندومتاسین با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم و بالاخره در گروه‌های تجربی از عصاره آبی میوه رازیانه با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم استفاده گردید. در تمامی گروه‌ها تزریق به صورت داخل صفاقی انجام شد. گروه‌ها ۳۰ دقیقه پس از تزریق اول اسید استیک ۰/۶٪ با دوز ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم دریافت کردند و بلافاصله پس از آن تعداد رایت‌ها در مدت زمان ۳۰ دقیقه شمارش و ثبت گردید. در آزمایش دوم و به منظور تعیین تداخل عمل مورفین و عصاره میوه رازیانه بر دردهای احشایی: حیوانات به ۵ گروه تصادفی (شامل یک گروه کنترل، گروه ۲ مورفین و ۳ گروه تجربی (n=۸) برای هر گروه) تقسیم شدند. در گروه کنترل از سالین، گروه ۲ از مورفین با دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم و بالاخره در گروه‌های تجربی از عصاره آبی میوه رازیانه با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به همراه مورفین با دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم استفاده گردید. در تمامی گروه‌ها تزریق به صورت داخل صفاقی انجام شد. گروه‌های تجربی ۱۵ دقیقه پس از تزریق عصاره، مورفین با دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت کردند و پس از ۱۵ دقیقه اسید استیک ۰/۶٪ با دوز ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم دریافت کردند و بلافاصله پس از آن تعداد رایت‌ها در مدت زمان ۳۰ دقیقه شمارش و ثبت گردید.

روش تجزیه و تحلیل آماری:

داده‌های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها از آزمون Tukey در سطح معنی داری $p < 0.05$ استفاده شد. همه نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شد.

نتایج:

۱- تعیین میزان کشنده LD50 عصاره آبی میوه رازیانه: در این آزمون در حیواناتی که عصاره آبی میوه رازیانه به صورت



داده ها به صورت میانگین \pm انحراف از خطای استاندارد در مقایسه با گروه کنترل: * $P < 0.001$ ، (n=8 برای هر گروه)

اثرات ضددردی عصاره به همراه مرفین: بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق مرفین با دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم کاهش معنی داری را در تعداد کشیدگی ها نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p < 0.001$). همچنین عصاره آبی گیاه رازیانه در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین ۲ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش تعداد رایت ها نسبت به گروه کنترل و گروه مرفین شد ($p < 0.001$) (جدول ۲) و نمودار ۲).

همچنین کاهش پاسخ به درد در گروه مرفین (۷۱.۳۵٪) و در گروه های عصاره با دوز ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به همراه مرفین ۲ میلی گرم بر کیلوگرم به ترتیب (۹۲.۶۱٪)، (۹۸.۱۹٪) و (۹۸.۷۳٪) بود (جدول و نمودار ۲).

جدول ۲: میانگین تعداد رایت ها پس از تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف عصاره رازیانه به همراه مرفین در تست رایتینگ و مقایسه آن با گروه کنترل و گروه مرفین

گروه ها	n	زمان تأخیر (ثانیه)	میانگین رایت ها در ۳۰ دقیقه (Mean±SEM)	کاهش پاسخ به درد (%)
کنترل (۱۰ ml/kg)	۸	۱۵۵±۷	۹۲.۵±۲.۷۵	—
مرفین (۲mg/kg)	۸	۳۴۰±۴۵/۴	۶۲.۵±۳/۸۲	۷۱.۳۵
رازیانه+مرفین (۱۰۰+۲mg/kg)	۸	۴۹۸±۵۶۱	۶۱.۸۳±۲/۵۳	۹۲.۶۱
رازیانه+مرفین (۲۰۰+۲mg/kg)	۸	۶۳۳±۸۸	۶۱.۶۷±۱/۰۸	۹۸.۱۹
رازیانه+مرفین (۴۰۰+۲mg/kg)	۸	۷۰۷±۱۱۵/۶	۱۱.۷۳±۰/۵۲۳	۹۸.۷۳

* $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل و $P < 0.001$ در مقایسه با گروه مرفین و n تعداد موش ها در هر گروه

درون صفاقی در دوزهای ۸۰۰، ۱۶۰۰ و ۳۲۰۰ دریافت کرده بودند بعد از ۴۸ ساعت مرگ و میری اتفاق نیفتاد.

۲- تعیین میزان موثر ED50 عصاره آبی میوه رازیانه در آزمون رایتینگ: در این آزمون عصاره آبی میوه گیاه رازیانه با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم مورد استفاده قرار گرفت. دوزها در ۸ سر موش سوری نر بررسی و دوز ۱۱۰ عصاره به عنوان میزان مؤثر گیاه در کاهش درد انتخاب شد.

۳- اثرات ضددردی عصاره: بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق ایندومتاسین با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم به عنوان گروه کنترل مثبت کاهش معنی داری را در تعداد کشیدگی ها نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p < 0.001$). همچنین عصاره آبی گیاه رازیانه باعث کاهش تعداد رایت ها در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل شد ($p < 0.001$) (جدول و نمودار ۱).

همچنین کاهش پاسخ به درد در گروه ایندومتاسین (۴۲.۸٪) و در گروه های عصاره با دوز ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به ترتیب (۴۸.۰۸٪)، (۶۸.۸۵٪) و (۷۰.۴۹٪) بود (جدول و نمودار ۱).

گروه ها	n	زمان تأخیر (ثانیه)	میانگین رایت ها در ۳۰ دقیقه (Mean±SEM)	کاهش پاسخ به درد (%)
کنترل (۱۰ ml/kg)	۸	۱۵۳±۷	۹۱.۵±۳/۲۲	—
ایندومتاسین (۵mg/kg)	۸	۲۱۳±۱۷	۵۲.۳۳±۱/۸۳	۴۲/۸
رازیانه (۱۰۰ mg/kg)	۸	۲۰۲±۱۵	۴۷.۵±۲/۳۹	۴۸/۰۸
رازیانه (۲۰۰ mg/kg)	۸	۲۲۰±۲۴	۴۸.۵±۳/۶۸	۶۸/۸۵
رازیانه (۴۰۰ mg/kg)	۸	۲۱۳±۱۵	۲۷±۲/۶۸	۷۰/۴۹

جدول ۱: میانگین تعداد رایت ها پس از تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف عصاره رازیانه در تست رایتینگ و مقایسه آن با گروه کنترل * $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل و n تعداد موش ها در هر گروه

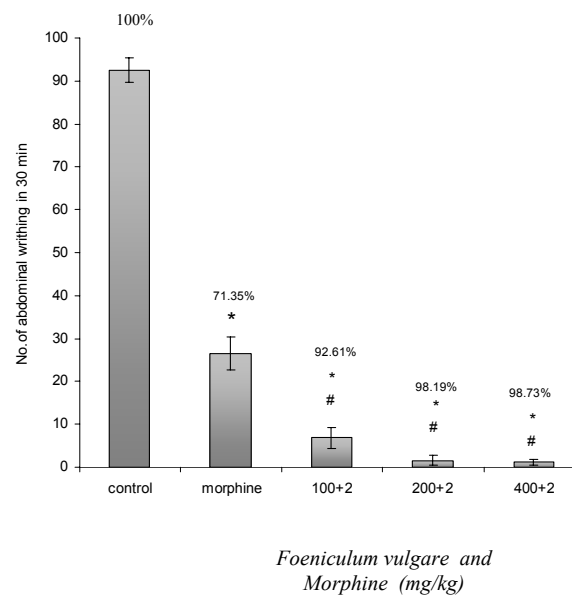
شود. در تحقیقات قبلی مشخص شده گیرنده مو در بخش-هایی که در تعدیل درد دخالت دارند از جمله کورتکس، آمیگدال، هیپوتالاموس، ماده خاکستری دورقناتی و نورون‌های موجود در شاخ پشتی نخاع وجود دارد. اثر مرفین در کاهش درد به این صورت است که باعث متوقف شدن on-cell و کاهش آزادسازی گلوتامات در نورون‌های درجه اول در نخاع می‌شود. این اثر بازدارندگی به طور مستقیم و به صورت پس‌سیناپسی از طریق فعال شدن فسفولیپاز C و مهار آنزیم آدنیلات-سیکلاز صورت می‌گیرد. فعال شدن این گیرنده‌ها باعث باز شدن کانال‌های پتاسیمی و خروج پتاسیم و بسته شدن کانال‌های کلسیمی و لتاز بالا و در نتیجه هیپرپلاریزاسیون غشاء و مهار تولید نیتریک اکساید شده و در نتیجه گلوتامات و ماده P نیز از نورون پیش‌سیناپسی آزاد نمی‌شود [۵].

مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد رازیانه شامل ترکیباتی از قبیل روغن ولاتیل (شامل آنتول، استراگول، فنچون)، فلاونوئیدها (روتین، کوئرستین، کامپرفول گلوکوزید) کومارین‌ها، استرول و قند است [۲۳، ۲۰، ۹]. برخی از این ترکیبات در کاهش درد مؤثرند.

تعدادی از فلاونوئیدها مانند کامپرفول و کوئرستین نقش بازدارندگی بر ترجمه mRNA آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ داشته و به این ترتیب مانع سنتز پروستاگلندین E شده و از التهاب جلوگیری می‌کنند [۲۲]. کامپرفول نقش بازدارندگی بر روی فسفولیپاز A₂ دارد [۱۱] و همچنین بازدارنده آنزیم نیتریک اکساید القایی در ماکروفاژ است [۱۷]. از آنجا که NO ممکن است میانجی پردردی باشد [۲۰]، بنابراین کاهش آن منجر به فعالیت ضد درد می‌شود.

فلاونوئیدها دارای اثرات ضد درد و ضد التهابی می‌باشند. تأثیر مستقیم آن بر سنتز پروستاگلندین‌ها به طور قطع مشخص شده است [۳].

سایر مطالعات نشان می‌دهند فلاونوئیدها با مهار فعالیت گیرنده‌های N-متیل -D-آسپاراتات سبب کاهش کلسیم داخل سلولی می‌شوند و به دنبال آن فعالیت آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید و فسفولیپاز A₂ وابسته به کلسیم کاهش می‌یابد و در نتیجه با کاهش NO و پروستاگلندین‌ها اثرات ضد درد



نمودار ۲: اثرات ضد درد عصاره آبی میوه رازیانه و مرفین به همراه درصد مهار درد درج شده در بالای هر ستون داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف از خطای استاندارد در مقایسه با گروه کنترل *P<0.001 و در مقایسه با گروه مرفین #P<0.001 (n=8 برای هر گروه)

بحث و نتیجه‌گیری:

تاکنون تلاش‌های زیادی در زمینه شناخت مکانیسم‌های درد و

درمان آن با استفاده از داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی صورت گرفته است [۲۹].

ایجاد انقباضات شکمی ناشی از تجویز درون صفاقی اسیداستیک به عنوان یکی از تست‌های استاندارد جهت بررسی اثر داروهای جدید در درمان دردهای احشایی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۴]. چندین مدیاتور از قبیل کینین، استیل کولین، ماده P، پپتید مرتبط با ژن کلسی تونین و پروستاگلندین‌ها در ایجاد درد احشایی [۲۸] و انتقال آن از احشاء دخالت دارند [۶].

مرفین با اثر بر سیستم ضد درد، باعث کاهش درد می‌شود. گیرنده‌های مرفین در سیستم عصبی شامل گیرنده‌های مو، کاپا و دلتا است، ولی مرفین بیشتر به گیرنده‌های مو متصل می-



placebo-controlled study. *Altern Ther Health Med* 2003; 9(4): 58-61.

5- Budai D. Neurotransmitters and receptors in the dorsal horn of spinal cord. *Acta Biologica Szegediensis* 2000;44:21-38.

6- Cervero F, Larid JM. Visceral pain. *Lancet* 1999; 353: 2145-2148.

7- 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.

8- Decherney A.H. Current obstetrics & gynecologic diagnosis & treatment. 9th Edition. New York. Mc Grow-Hill. 2003;pp:342.

9- Diaz-Maroto MC, Diaz-Maroto Hidalgo IJ, Sanchez-Palomo E, Perez-Coello MS. Volatile components and key odorants of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) and thyme (*Thymus vulgaris* L.) oil extracts obtained by simultaneous distillation extraction and supercritical fluid extraction. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 5385-5389.

10- 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.

11- Gil B, Sanz MJ, Terencio M, Ferrandiz ML, Bustos G, Paya M, et al. Effects of flavonoids on *Naja naja* and human recombinant synovial phospholipase A2 and inflammatory responses in mice. *Life Sci* 1994;54:333-38.

12- Goldman L, Bennett JC. *Cecil textbook of medicine*. Vol 1. 21th Ed. WB SaundersCo. 2000,p: 103.

خود را نشان می دهند [۷-۲۵]. مهار فعالیت آنزیم فسفولیپاز A₂ باعث مهار تبدیل اسید فسفوتیدیک به اسید آراشیدونیک می شود و در نتیجه سنتز پروستاگلندین ها مهار می گردد [۷]. با توجه به شواهد موجود، فلاونوئیدها با مهار آنزیم سیکلوآکسیژناز تولید پروستاگلندین ها (E) را از اسید آراشیدونیک در پاسخ به محرک های التهابی مهار می کنند [۱۵].

مکانیسم احتمالی تأثیر رازیانه ممکن است به طور ثانویه به اسپاسمولیتیک بودن آن مرتبط باشد که به علت شباهت ساختمانی آن تول موجود در رازیانه با دوپامین است که با گیرنده های دوپامین متصل و باعث کاهش درد می شود [۸]. این مکانیزم توسط پژوهش کیساندرویچ و همکاران نیز تأیید شده است [۴].

با توجه به یافته های حاصل از این تحقیق و مطالعات سایر محققان می توان نتیجه گیری کرد عصاره میوه رازیانه و مرفین به صورت سینرژیک عمل می کنند و میوه رازیانه اثر ضددردی مرفین را تقویت می کند.

منابع:

1- Abdul-Ghani AS, Amin R. The vascular action of aqueous extracts of *Foeniculum vulgare*. *J Ethnopharmacol* 1988; 24(2-3): 213-8.

2- Albert-Puleo M. Fennel and anise as estrogenic agents. *J Ethnopharmacol* 1980; 2: 337-344.

3- Alcaraz MG, Houli RS. Action of flavonoids and the novel anti-inflammatory flavone, Hyperlactin-8-Glucoside, on prostaglandin biosynthesis and inactivation. *Biochem pharmacol*, 1985; 34(14):2477-82.

4- Alexandrovich I, Rakovitskaya O, Kolmo E, Sidorova T, Shushunov S. The effect of fennel (*Foeniculum Vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized,



dependence in mic. *Life Sci*, 2003; 72: 1943-57.

21- Mimica-Dukic N, Kujundzic S, Sokovic M, Couladis M. Essential oil composition and antifungal activity of *Foeniculum vulgare* Mill obtained by different distillation conditions. *Phytother Res* 2003; 17: 368-371.

22- OLeary KA, de Pascual-Tereasa S, Needs PW, Bao YP, OBrien NM, Williamson G. Effect of flavonoids and vitamin E on cyclooxygenase-2 (COX-2) transcription. *Mutat Res* 2004;551:245-54.

23- Ozbek H, Ugras S, Dulger H, Bayram I, Tuncer I, Ozturk G, and et al. Hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil. *Fitoterapia* 2003; 74(3): 317-9.

24- Piccaglia R, Marotti M. Characterization of some Italian types of wild fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.). *J Agric Food Chem* 2001; 49: 239-244.

25- Rang HO, Date MM, Ritter JM. Text book of Pharmacology. 3d ed, New York, Churchill, Livingstone. 1999; 148-76, 609-33.

26- Santos ARS, Niero R, Cechinel FV, Yunes RA, Pizzolatti MG. Antinociceptive properties of steroids isolated from *Psyllanthus corcovadensis*. *Planta Med* 1995; 61: 329-3

27- Shah AH, Qureshi S, Ageel AM. Toxicity studies in mice of ethanol extracts of *Foeniculum vulgare* fruit and *Ruta chalepensis* aerial parts. *J Ethnopharmacol* 1991; 34(2-3): 167-72.

28. Vogel HG, Vogel WH, Drug discovery and evaluation, Pharmacological assays. Springer- Verlag, Berlin Heidelberg 1977.

29- Watanabe C, Sakurada T, Okuda K, Sakurada C, Ando R, Sakurada S. The role of spinal nitric oxide and glutamate in nociceptive behavior evoked by high-dose intrathecal morphine in rat. *pain* 2003;106:269-83.

13- 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.

14- Koster R., Anderson M. and E. J. de Beer EJ De. Acetic acid for analgesic screening. *Fed Pro* 1959;18: 412.

15- 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.

16- Lanni C, Becker EL. Inhibition of neutrophil phospholipase A2 by p-bromophenylacetyl bromide, nordihydroguaiaretic acid, 5,8,11,14-eicosatetraenoic acid and quercetin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;76:214-17.

17- Liang YC, Huang YT, Tsai SH, Lin-Shiau SY, Chen CF, Lin JK. Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. *Carcinogenesis* 1999;20:1945-52.

18- Martino, E., Ramaiola, I., Urbano, M., Bracco, F., Collin, S.,. Microwave-Assisted Extraction of Coumarin and Related Compounds from *Melilotus Officinalis* (L) Pallas as an Alternative to Soxhlet and Ultrasound-Assisted Extraction. *J Chromatography A* 2006; 1125,147-151.

19- Malini T, Vanithakumari G, Megala N, Anusya S, Devi K, Elango V. Effect of *Foeniculum vulgare* Mill: seed extract on the genital organs of male and female rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1985; 29(1): 21-6.

20- Mehmet O, Yagiz U, Mehmet G. Comparison of the effects of specific and nonspecific inhibition of nitric oxide synthase on morphine analgesia, tolerance and

