

اثر ضد دردی عصاره الکلی گیاه زنیان (*Carum copticum* (L.) C. B. Clarke) بر درد مزمن در موش سوری

سیدحسن حجازیان^{۱*}، محمدحسین دشتی^۲ و اشرف السادات سلامی^۳

۱- مربی گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی شهید صدوقی، دانشگاه علوم پزشکی یزد،

پست الکترونیک: hejaziansh@yahoo.com

۲- استادیار گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی شهید صدوقی، دانشگاه علوم پزشکی یزد

۳- کارشناس آزمایشگاه گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی شهید صدوقی، دانشگاه علوم پزشکی یزد

* نویسنده مسئول مقاله

تاریخ پذیرش: آبان ۱۳۸۶

تاریخ اصلاح نهایی: شهریور ۱۳۸۶

تاریخ دریافت: فروردین ۱۳۸۶

چکیده

یکی از اهداف تحقیقات بیولوژیکی یافتن موادی جهت کاهش و تسکین درد می‌باشد که به‌وسیله بیماریهای مختلف بروز می‌کند. در این راستا، استفاده از گیاهان دارویی اهمیت دارد. گیاه زنیان (*Carum copticum* (L.) C. B. Clarke) در طب سنتی ایران به عنوان یک ماده تسکین دهنده معرفی شده و در دردهای نروپاتیکی و سردرد استفاده می‌شود. مطالعه حاضر تحقیقی است که بر روی اثر ضد دردی میوه این گیاه به‌وسیله تست فرمالین صورت گرفته و با مرفین مقایسه شده است. در این مطالعه، آزمون فرمالین به عنوان یک آزمون استاندارد ایجاد کننده درد مورد استفاده قرار گرفت و اثر ضد دردی با تزریق داخل صفاقی عصاره زنیان با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم با غلظتهای مختلف مرفین سولفات (۱ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان می‌دهد که زنیان در مرحله اول درد ناشی از فرمالین که نوعی درد حاد محسوب می‌شود اثری نداشته، اما اثر آن بر مرحله دوم درد فرمالین که نوعی درد مزمن است معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.01$) و این اثر با اثر مرفین به میزان ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم همخوانی دارد. بنابراین، عصاره زنیان به صورت معنی‌داری احساس درد را در فاز انتهایی ناشی از فرمالین کاهش داده که این اثر ممکن است به علت وجود روغنهای اسانسی موجود در زنیان باشد که دارای اثر ضد دردی و ضد التهابی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: *Carum copticum* (L.) C. B. Clarke، تست فرمالین، ضد دردی، درد، گیاهان دارویی.

مقدمه

که در هنگام جراحی رها می‌شود) و محلولهای هیپراسموتیک ایجاد می‌شود (Patton et al., 2003). با توجه به تعدد محرکهای ایجاد کننده درد پیچیدگی مکانیسمهای ایجاد هدایت و احساس درد و اینکه درد

درد به‌وسیله انواع متعددی از محرکها که هیچ‌گونه وجه مشترکی با هم ندارند نظیر پیچاندن مکانیکی بافت، دمای بالا، pH پایین، مواد شیمیایی (مثل مواد فعال کننده عصبی

تجربی اثر عصاره الکلی میوه این گیاه بر درد ناشی از فرمالین در موش سفید آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها

تهیه عصاره الکلی گیاه زنیان

برای تهیه عصاره الکلی، میوه گیاه زنیان که از عطاری تهیه و با شماره هرباریوم ۱-۳۰۳-۲۹۳ به تأیید کارشناس مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد رسیده بود، به نسبت ۱ به ۵، ۴۰ گرم میوه خشک و سائیده شده این گیاه با ۲۰۰ میلی لیتر الکل ۹۰ درجه مخلوط گردید و درحالی که درب ظرف حاوی مخلوط کاملاً مسدود بود به مدت ۴ روز بر روی تکان دهنده قرار داده شد. سپس مخلوط را صاف کرده و محلول زیر صافی با استفاده از خلأ کاملاً خشک گردید. عصاره خشک بدست آمده در سالین حل شد تا محلولی با غلظت ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر بدست آید (صمصام شریعت، ۱۳۷۱). برای انجام این آزمایش، دوز ۴۰۰ میلی گرم در کیلوگرم از این محلول در حجم یک میلی لیتر به صورت داخل صفاقی به حیوانات گروه آزمون تزریق شد.

گروه بندی حیوانات

برای انجام این تحقیق تعداد ۲۸ قطعه موش سفید کوچک آزمایشگاهی (سوری) نر و هم سن با وزن ۲۵-۲۰ گرم از بخش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پزشکی انتخاب شده و به مدت یک هفته قبل از انجام آزمایش تحت شرایط نگهداری کاملاً یکسان از نظر آب و هوا، روشنایی و تغذیه قرار گرفتند. سپس حیوانات به چهار گروه هفت تایی به روش تصادفی تقسیم شدند.

شایعترین شکایت بالینی بیماران است، هنوز هم یافتن راههای غلبه بر درد مورد توجه محققان علوم زیستی در جهان می باشد و واضح است که گشودن گره ای هر چند کوچک در این زمینه می تواند مرهمی بر دردهای بیماران دردمند باشد. استفاده از گیاهان دارویی از ابتدایی ترین روشهای مقابله با بیماریها و تسکین درد بوده است و هم زمان با پیشرفت صنعت داروسازی، داروهای ضد درد مصنوعی زیادی وارد عرصه دارویی شده اند که در کنار افزایش توانایی اثر ضد دردی، عوارض زیادی نیز به همراه دارند (حیدری و همکاران، ۱۳۷۸).

استفاده از گیاهان دارویی برای تسکین درد سابقه طولانی در طب دنیا و ایران دارد و با توجه به اینکه مصرف داروهای گیاهی در حد متداول دارای خطرات کمتری نسبت به داروهای سنتزی هستند بنابراین توجه محققان به استفاده از گیاهان دارویی معطوف شده است

یکی از گیاهانی که در طب سنتی ایران از آن به عنوان یک عامل ضد درد یاد شده است، میوه گیاه زنیان است که با نام علمی *Carum copticum* و از تیره گیاهان چتری (*Umbelliferae*) است و ماده مؤثر آن اسانسی است که در میوه آن وجود دارد (امین، ۱۳۷۰) و دارای ترکیب تیمول بوده که در قسمتهای ترشخی آن ذخیره شده و بیشتر در دیواره میوه وجود دارد. از جمله ترکیبهای شیمیایی دیگر زنیان، پروتئین و چربی می باشد که اسیدهای چرب ضروری از جمله آنها است. همچنین دارای کاتیونها شامل سدیم، پتاسیم، آهن، کلسیم، منیزیوم و روی است (میرحیدر، ۱۳۸۰).

با توجه به اثر مثبت عصاره الکلی میوه گیاه زنیان بر کاهش درد حاد در موش سوری (Dasti & Hejazian, 2007) و نامشخص بودن اثر آن بر درد مزمن، در این مطالعه

آزمایش فرمالین

در آزمایش فرمالین (Wheeler *et al.*, 1990) از یک میز شیشه‌ای که محفظه نگهدارنده حیوان بر روی آن و یک آئینه جهت مشاهده حرکات پای حیوان با زاویه ۴۵ درجه در زیر آن قرار دارد، استفاده شد. هر حیوان به مدت ۱۵ دقیقه قبل از انجام آزمایش جهت عادت کردن در محفظه دستگاه آزمایش قرار داده می‌شد. به حیوانات گروه کنترل ۱ میلی‌لیتر نرمال سالین و به دو گروه از حیوانات به عنوان گروه شاهد دوزهای ۱ و ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم مرفین سولفات (تیه شده از شرکت تماد، تهران) که با نرمال سالین به حجم یک میلی‌لیتر رسانده می‌شد و به گروه آزمون ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره الکلی گیاه زنیان که با نرمال سالین به حجم یک میلی‌لیتر رسانیده می‌شد به صورت داخل صفاقی تزریق می‌گردید و پس از ۱۵ دقیقه به کف پای هر حیوان به مقدار ۳۰ میکرولیتر فرمالین ۲ درصد (شرکت مرک، آلمان) به‌عنوان محرک دردزا به صورت زیر جلدی تزریق و پاسخ هر حیوان به محرک دردزا به مدت ۱ ساعت در فواصل زمانی ۱۵ ثانیه‌ای مشاهده و براساس روش ارائه شده توسط (Dubbisson & Dennis, 1977) امتیازدهی می‌شد. سپس شدت درد هر حیوان در فواصل زمانی ۵ دقیقه‌ای محاسبه و میانگین شدت درد حیوانات گروه‌های مختلف مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در آزمون فرمالین تزریق زیر جلدی فرمالین در کف پای حیوان باعث ایجاد طرح دو مرحله‌ای (Mersky, 1986) بروز درد می‌شود که مرحله اول آن درد سریع و حاد بوده و ظرف ۵ دقیقه به حداکثر شدت خود می‌رسد. سپس برای مدت ۵ تا ۱۰

دقیقه از شدت درد کاسته شده و مجدداً از دقیقه بیستم پس از تزریق فرمالین مرحله دوم درد که همان مرحله مزمن آن می‌باشد شروع شده که تا ۶۰ دقیقه پس از آزمایش فرمالین ادامه می‌یابد.

تجزیه و تحلیل یافته‌ها

یافته‌ها به صورت میانگین شدت درد در فواصل زمانی ۵ دقیقه‌ای در طول ۱ ساعت آزمایش فرمالین برای هر یک از گروه‌های کنترل، شاهد و آزمون محاسبه شد و برای مقایسه شدت درد گروه‌های مختلف از آزمونهای T-test و آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده گردید. ارزش $P < 0.05$ به‌عنوان معیاری برای معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

نتایج

در این پژوهش تزریق زیر جلدی فرمالین در کف پای حیوانات گروه کنترل منجر به بروز درد دو مرحله‌ای استاندارد گردید که بیشترین شدت درد مربوط به ۵ دقیقه اول (0.46 ± 0.28) بود و به دنبال آن یک مرحله کاهش درد مشاهده گردید که تا دقیقه بیستم ادامه داشت و به دنبال آن مجدداً فاز دوم درد که همان مرحله مزمن آن می‌باشد شروع می‌شد که در دقیقه ۳۰ به اوج خود رسیده (0.12 ± 0.53)، سپس شدت درد اندکی کم می‌شود، به طوری که در ۳۰ دقیقه پایان آزمایش تقریباً در همین سطح باقی می‌ماند (جدول ۱).

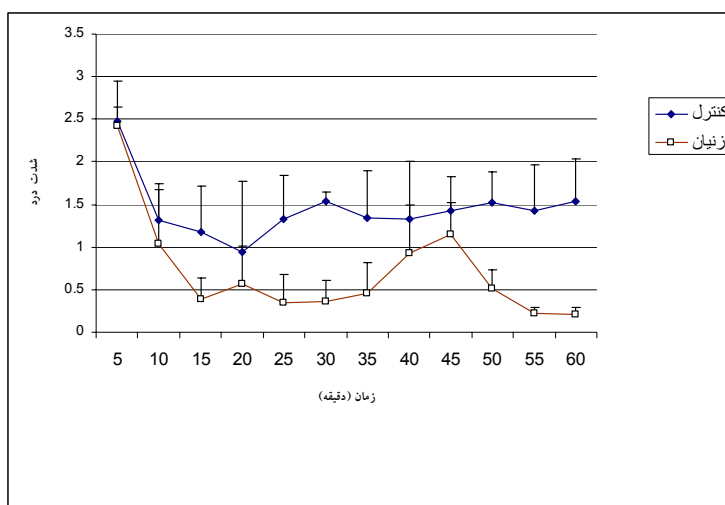
جدول ۱- میانگین شدت درد در هر ۵ دقیقه به مدت یک ساعت در پاسخ به تست فرمالین در گروههای مختلف (N=7)

زمان (دقیقه)	کنترل N. Salin		زنیان ۴۰۰mg/kg		مرفین ۱mg/kg		مرفین ۲ mg/kg	
	میانگین	S.D	میانگین	S.D	میانگین	S.D	میانگین	S.D
۵	۲/۴۸	۰/۴۶	۲/۴۲	۰/۲۲	۲/۱۹	۰/۲۳	۳/۱۵	۰/۴۵
۱۰	۱/۳۱	۰/۴۳	۱/۰۴	۰/۶۳	۰/۵۱	۰/۲۸	۰/۹۸	۰/۲۵
۱۵	۱/۱۷	۰/۵۵	۰/۳۹	۰/۲۵	۰/۳۲	۰/۱۷	۰/۳۲	۰/۲
۲۰	۰/۹۴	۰/۸۳	۰/۵۷	۰/۴۴	۰/۶۵	۰/۳۳	۰/۲۵	۰/۱
۲۵	۱/۳۳	۰/۵۱	۰/۳۵	۰/۳۳	۰/۵۵	۰/۲۵	۰/۳۲	۰/۲۵
۳۰	۱/۵۳	۰/۱۲	۰/۳۶	۰/۲۵	۰/۳۹	۰/۲۱	۰/۲۲	۰/۱۴
۳۵	۱/۳۴	۰/۵۵	۰/۴۵	۰/۳۷	۰/۷۶	۰/۳	۰/۵۹	۰/۱۸
۴۰	۱/۳۳	۰/۶۸	۰/۹۲	۰/۵۷	۰/۶۵	۰/۳	۰/۳	۰/۱۶
۴۵	۱/۴۳	۰/۴	۱/۱۵	۰/۳۷	۱/۱	۰/۰۶	۱	۰/۵۴
۵۰	۱/۵۲	۰/۳۶	۰/۵۱	۰/۲۲	۰/۵۷	۰/۱۲	۰/۷۷	۰/۴۳
۵۵	۱/۴۲	۰/۵۵	۰/۲۲	۰/۰۷	۰/۵۲	۰/۱۹	۰/۶۹	۰/۲۳
۶۰	۱/۵۴	۰/۵	۰/۲۱	۰/۰۸	۰/۴۹	۰/۱۸	۰/۶۳	۰/۳۲

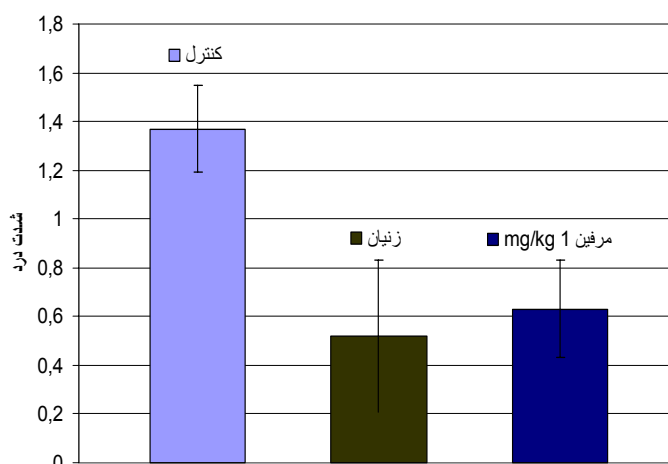
تزریق زنیان نیز منجر به پیدایش منحنی دو فازی مشابه در آزمون فرمالین شد (جدول ۱) که شدت درد ایجاد شده در مرحله مزمن در فاصله زمانی ۶۰-۲۰ دقیقه در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد. شدت درد ایجاد شده از 0.18 ± 1.37 (در گروه کنترل) به 0.31 ± 0.52 (در گروه زنیان) رسیده و ارزش $P < 0.01$ می باشد (شکل ۱).

اثرات دوزهای ۱ و ۲ میلی گرم/کیلوگرم مرفین بر شدت درد در طول یک ساعت آزمون فرمالین نیز در جدول ۱ نشان داده شده است. اثر زنیان بر شدت درد در فاصله زمانی ۶۰-۲۰ دقیقه (0.31 ± 0.52) با اثر مرفین با دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم (0.2 ± 0.63) منطبق بوده و نسبت به آن معنی دار نمی باشد.

تزریق زیر جلدی فرمالین در گروههایی که دوزهای ۱ و ۲ میلی گرم بر کیلوگرم مرفین سولفات دریافت کرده بودند نیز منجر به پیدایش درد دو مرحله ای در طول یک ساعت آزمون فرمالین شد، ولی شدت درد ایجاد شده در این دو گروه در مرحله دوم درد به یک روش وابسته به دوز کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0.05$). از طرف دیگر، مقایسه شدت درد گروههای دریافت کننده دوزهای مختلف مرفین با گروه زنیان نشان داد که در فاصله زمانی ۶۰-۲۰ دقیقه در آزمون فرمالین شدت درد در حضور زنیان با شدت درد در حضور دوز ۱ mg/kg مرفین یکسان بوده و تفاوت معنی داری بین آنها وجود ندارد (شکل ۲).



شکل ۱- مقایسه میانگین شدت درد در گروههای کنترل و زنیان در طول یک ساعت از آزمون فرمالین (N=7) (شدت درد ایجاد شده در مرحله مزمن در فاصله زمانی ۲۰ تا ۶۰ دقیقه در گروه آزمون کاهش معنی داری را نشان می دهد (ANOVA و t-test, p<0.05))



شکل ۲- میانگین شدت درد در گروههای مختلف در مرحله مزمن درد در آزمون فرمالین در فاصله زمانی ۲۰-۶۰ دقیقه که نشان دهنده اثر ضد دردی زنیان در مقایسه با گروه کنترل می باشد.

بحث

پیام حس درد که توسط گیرنده های حس درد دریافت شد، از طریق اعصاب حسی اولیه درد به سیستم اعصاب مرکزی می رسد و در شاخ خلفی نخاع به اعصاب ردیف دوم در مسیر هدایت حس درد منتقل می شود. این اعصاب متقاطع شده و در ستون جانبی نخاع صعود کرده و در نواحی مختلف تنه مغز و

از آنجا که درد معمولاً با آسیب بافتی همراه بوده و به رغم اینکه احساس ناخوشایند آن معمولاً در خاطره باقی می ماند، به عنوان یک مکانیسم هشدار دهنده عمل کرده و فرد مبتلا را وادار می سازد تا در صدد رفع عامل ایجاد کننده درد برآید (patton et al., 2003).

استاندارد بر درد ناشی از فرمالین در موش سوری مورد بررسی قرار گرفت، نشان داد که عصاره مزبور بر روی فاز اول درد ناشی از فرمالین تأثیری نداشته، ولی فاز دوم درد را کاهش داده است. این بدان معنی است که عصاره زنیان بر اثر تحریک مستقیم گیرنده‌های حسی درد توسط فرمالین در فاصله زمانی تا ده دقیقه اثری نداشته است. در حالی که پاسخ التهابی ایجاد شده به وسیله فرمالین در مرحله دوم را تحت تأثیر قرار داده است و یا تغییراتی در روند تثبیت این پاسخها در سیستم عصبی مرکزی اعمال کرده است. اثر فوق با اثر مرفین با دوز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم مطابقت دارد و مقایسه آماری شدت درد ناشی از فرمالین در فواصل زمانی ۲۰ تا ۶۰ دقیقه در فاز دوم درد در گروههای دریافت کننده عصاره زنیان و مرفین با دوز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد.

در بررسی مقالات پیرامون اثرات ضد دردی عصاره زنیان، مطالعه‌ای بر روی دردهای فازیک صورت گرفته (Dashti & Hejazian, 2007)، همچنین اثر روغنهای اسانسی این ماده بر درد بررسی شده که نشان دهنده تأثیر ضد دردی این ماده می‌باشد (Hejazian, 2006). تعدادی از مطالعات نیز اثرات عصاره این گیاه را بر فعالیت دستگاه گوارش (Vasudevan et al., 2000) و عضلات صاف نای (Boskabady & Shaighi, 2004) مورد بررسی قرار داده‌اند. Vasudevan و همکاران (۲۰۰۰) گزارش کرده‌اند که عصاره زنیان موجب افزایش ترشحات لوله گوارش در موش صحرائی می‌گردد و این عمل از طریق یک مکانیسم کولینرژیکی صورت می‌گیرد. ماده مؤثره اصلی عصاره زنیان تیمول نام دارد که حداقل ۴۰ تا ۵۰ درصد عصاره را تشکیل می‌دهد (Gerchach & Reddy, 2002). همچنین

هسته‌های رله کننده اختصاصی تالاموس می‌رسند. از این هسته‌ها نورونهای ردیف سوم پیام حس درد را به بخشهای مختلفی در قشر مغز و سیستم لیمبیک هدایت می‌کند. نواحی متعددی در سیستم اعصاب مرکزی از طریق دخالت در انتقال پیام حس درد در محل سیناپسها خصوصاً در شاخ خلفی نخاع موجب تعدیل درد می‌شوند (patton et al., 2003).

علاوه بر این، دفاع ذاتی بدن در مقابل احساس درد، بشر را همواره در صدد یافتن موادی که بتواند درد را تخفیف دهند بوده است. ابتدایی‌ترین روش برای تسکین درد، استفاده از داروهای گیاهی بوده است که از جمله مهمترین آنها می‌توان به تریاک اشاره کرد که از قدیمی‌ترین داروهای تسکین دهنده درد محسوب می‌شود، اما بخاطر مشکلاتی که از نظر اعتیاد به دنبال داشت اطباء در صدد استفاده از سایر داروهای تسکین درد برآمدند. در منابع طب سنتی از تسکین دهنده‌های متعددی یاد شده است که از جمله آنها، گیاه زنیان است (میرحیدر، ۱۳۸۰). با پیدایش علوم جدید و صنایع داروسازی تحقیقات گسترده‌ای در زمینه تولید داروهای ضد درد صنعتی به عمل آمده است. اما به علت عوارضی که این داروها به دنبال دارند گرایش افراد به استفاده از داروهای سنتی همچنان پابرجا است. به همین علت اخیراً محققان در صدد بررسی علمی اثرات داروهای سنتی برآمده‌اند و مدل‌های مختلفی جهت ارزیابی اثرات ضد دردی این داروها ارائه شده است که یکی از آنها استفاده از آزمایش فرمالین برای ارزیابی دردهای مزمن است.

در این پژوهش که اثر عصاره الکلی گیاه زنیان با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با مرفین سولفات با دوزهای ۱ و ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم به عنوان تسکین دهنده

دردی روغنهای چرب ضروری ارائه شده است، به طوری که Barocelli و همکاران (۲۰۰۴) و Santos و همکاران (۲۰۰۵) اثر ضد دردی روغنهای ضروری را مورد تأکید قرار داده‌اند. همچنین بررسی Abdollahi و همکاران (۲۰۰۳) نشان می‌دهد روغنهای اسانسی موجود در گل گنو دارای اثر ضد دردی بوده و وجود فلاونوئید در آن باعث اثر ضد التهابی می‌شود. همچنین بررسی HajHashemi و همکاران (۲۰۰۲) نشان می‌دهد که اثر ضد دردی و ضد التهابی روغنهای ضروری و کاهش التهاب آن از طریق مکانیسمهایی بجز مکانیسم اویپوئیدی و گیرنده‌های آدینوزینی صورت می‌پذیرد و از آنجایی که یکی از ترکیبات مهم عصاره میوه گیاه زنیان چربیها و اسیدهای چرب ضروری هستند و با توجه به اثر ضد دردی روغنهای ضروری این ماده (Hejazian, 2006) و مطالعات صورت گرفته، اثر ضد دردی مشاهده شده در تحقیق حاضر توسط عصاره گیاه زنیان ممکن است مربوط به اثرات تیمول و اسیدهای چرب ضروری موجود در عصاره این گیاه باشد که هر دو موجب فعال شدن سیستم کولینرژیک در سیستم عصبی مرکزی شده‌اند، اما اظهار نظر قطعی در این زمینه نیاز به تحقیقات بیشتر دارد.

منابع مورد استفاده

- حیدری، م، کرمی‌نژاد، ر، رنجبر، م، دادوند، ا. و جلالی، س، ۱۳۷۸. بررسی اثر ضد دردی عصاره متانولی گیاه کلپوره در موش سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۶ (۲): ۶۷-۷۶.
- صمصام شریعت، س.ه، ۱۳۷۱. عصاره‌گیری و استخراج مواد مؤثره گیاهان دارویی و روشهای شناسایی و ارزشیابی آنها.

گزارش شده است که این ماده اثرات پاراسمپاتیک را تقلید کرده و موجب انقباض عضلات صاف می‌گردد. (Duanmu & Yin, 1994).

سیستم کولینرژیک یکی از چند سیستم تعدیل کننده درد است که هم در سطح قشر مغز (Arkevich & Churiukanov, 1998; Katayama et al, 1986) و هم در سطح تنه مغز (Gordh et al., 1989; Delepine & Aubineau, 1997) و هم در سطح نخاع (Rashid & Ueda, 2002; Pinardi et al., 2003 Harada et al.,) مداوم می‌گردد (Harada et al., 2000). گزارش کرده‌اند که تزریق داخل صفاقی اسیداستیک در موش صحرایی پس از گذشت ۳۰ دقیقه منجر به افزایش رهایش استیل کولین در قشر مغز می‌گردد که به‌عنوان یک عامل تعدیل کننده درد عمل می‌کند.

علاوه بر اثرات تعدیل‌کنندگی مرکزی درد توسط سیستم کولینرژیک، شواهدی دال بر تقویت التهاب محیطی توسط این سیستم نیز ارائه شده است. Delepine و Aubineau (۱۹۹۷) گزارش کرده‌اند که سیستم کولینرژیک در پیدایش التهاب نورژنیک رفلکسی در سخت‌شامه مغز که منجر به سر درد می‌شود دخیل است. همچنین Dumka و همکاران (۱۹۹۶) گزارش کرده‌اند که استیل کولین منجر به تقویت التهاب ناشی از تزریق فرمالین می‌گردد. بنابراین در صورتی که اثر ضد دردی عصاره گیاه زنیان از طریق سیستم کولینرژیک عمل کرده باشد بایستی از طریق تعدیل تثبیت مرکزی درد صورت گرفته باشد، نه از طریق اثرات محیطی آن بر التهاب ناشی از تزریق فرمالین. از طرف دیگر، گزارشهایی مبنی بر اثرات ضد

- imaging. *Journal of Botany*, 90(2): 253-257.
- Gordh, T., Jansoon, I., Hartvig, P., Gillberg, P.G. and Post, C., 1989. Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Journal of Acta Anaesthesiology Scand*, 33(1): 39-47.
- Hajhashemi, V., Ghannadi, A. and Pezeshkian, S.K., 2002. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Satureja hortensis* L. extracts and essential oil. *Journal of Ethno Pharmacology*, 82(2-3): 83-87.
- Harada, H., Hosonuma, K., Fujii, T. and Kawashama, K., 2000. Enhancement of cervical A.ch release by intera peritoneal acetic acid its supuration by analgesic in freely moving rats. *Journal of Nero Science Letter*, 284(3): 163-166.
- Hejazian, S.H., 2006. Analgesic effect of essential oil from *Carum copticum* in mice. *World Journal of Biological Science*, 1(2): 95-99
- Katayama, Y., Tsubokawa, T., Maejima, S. and Yamamoto, T., 1986. Responses of raphe-spinal neurons to stimulation of the pontine parabrachial region producing behavioral nociceptive suppression in the cat. *Journal of Applied Neurophysiology*, 49(3): 112-120.
- Mersky, H., 1986. Classification of chronic pain descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, *Journal of Pain*, 3: 226-230.
- Patton, H.D., Fuchs, A.F., Hills, A.F., Scher, A.M. and Steiner, R., 2003. *Textbook of Physiology*, Vol. 1, 21th Edition, W.B. Saunders., 770p.
- Pinardi, G., Sierralta, F. and Miranda, H.F., 2003. Atropine reverses the anti nociception of non steroidal anti-inflammatory drugs in the tail-flick test of mice. *Journal of Pharmacology Biochemistry Behavior*, 74(3): 603-608.
- Rashid, M.H. and Ueda H., 2002. Neuropathy-specific analgesic action of intrathecal nicotinic agonists and its spinal GABA-mediated mechanism. *Journal of Japanese Brain Research*, 953(1-2): 53-62.
- Santos, F.A., Jeferson, F.A., Santos, C.C., Silveria, E.R. and Rao, V.S., 2005. Antonociceptive effect of leaf essential oil from *Croton sonderianus* in mice. *Journal of Life Sciences*, 77(23): 2953-2963.
- Vasudevan, K., Vembar, S., Veeara, G.K. and Harmth, P.S., 2000. Influence of intra gastric perfusion of aguaus spice extracts in acid secretion in anesthetized albino rats. *Indian Journal of Gastero Intestinal*, 19(2): 53-56.
- Wheeler, A., Porreca, H.F. and Cowan, A., 1990. The rat paw formalin test: comparison of noxious agents, *Journal of Pain*, 40(2): 229-238.
- انتشارات مانی، اصفهان، ۴۶۱ صفحه.
- میرحیدر، ح.، ۱۳۸۰. معارف گیاهی و کاربرد گیاهان در پیشگیری و درمان بیماریها. جلد پنجم، انتشارات نشر دانشگاهی، چاپ سوم، ۵۲۷ صفحه.
- Abdollahi, M., Karimpour, H., and Monsef-Esfehani, H.R., 2003. Antinociceptive effects of *Teucrium polium* L total extract and essential oil in mouse writhing test. *Journal of Pharmacological Research*, 48(1): 31-35.
- Arkevich, D.A. and Churiukanov, V.V., 1998 The descending cortical control of nociceptive signals, the neurochemical mechanisms and pharmacological control. *Journal of vestn Ross Akad Med Nauk*, 11: 6-10.
- Boskabady, M.H. and Shaighii, J., 2004. Inhibitory effect of *Carum copticum* on histamine (H1) receptors of isolated genie pig tracheal chain. *Journal of Ethno pharmacology*, 69(3): 217-227.
- Barocelli, E., Calcina, F., Chiavarini, M., Impicciatore, M., Bruni, R., Bianche, A. and Ballabeni, V., 2004. Antinociceptive and gastroprotective effects of inhaled and orally administered *Lavandula hybrida* Reverchon "Grosso" essential oil. *Journal of Life Sciences*, 76(2): 213-223.
- Duanmu, Z.X. and Yin, Q.Z., 1994. Inhibitory effect of electroacupuncture on the nociceptive response of neurons in parafascicular nucleus by naloxone and atropine in acute arthritic rats. *Journal of Sheng Li Xue Bao*, 46(5): 427-34.
- Dubuisson, D. and Dennis, S.G., 1977. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. *Journal of Pain*, A: 161-174.
- Delepine, L. and Aubineau, P., 1997, Plasma protein extravasation induced in the rat dura mater by stimulation of the parasympathetic sphenopalatine ganglion. *Journal of France, Experimental Neurology*, 147(2): 389-400.
- Dashti, M.H. and Hejazian, S.H., 2007. The analgesic effect of *Carum copticum* extract and orphine on phasic pain in mice. *Journal of Ethno Pharmacology*, 109: 226-228.
- Dumka, V.K., Tandan, S.K., Raviprakash, V. and Tripathi, H.C., 1996. Central noradrenergic and cholinergic modulation of formaldehyde-induced pedal inflammation and nociception in rats. *Indian Journal of Physiological Pharmacology*, 40(1): 41-46.
- Gerchach, P.V. and Reddy, N., 2002. Non invasive localization thymol accumulation in carum capticum fruits by chemical shift selection magnetic resonance

The analgesic effect of alcoholic extract of *Carum copticum* (L.) C. B. Clarke on chronic pain in mice

S.H. Hejazian¹, M.H. Dashti¹ and A. Salami¹

1- Herbal Medicine Research Center, School of Medicine; Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran, E-mail: hejaziansh@yahoo.com

Abstract

One of the important objectives of biological investigations is to find substances which are involved in relieving pain. In this regard, application of medicinal herb are very useful. *Carum copticum* (L.) C. B. Clarke from *Umbelliferae* family has been introduced as an analgesic agent in Iranian traditional literature and it is widely used to relieve neuropathic pain and headache. In the present study we conducted to investigate the analgesic effect of *Carum copticum* fruit on formalin induced pain as compared with morphine. In this study formalin test was used as a standard pain inducing test and the analgesic effect of intra peritoneal injection of 400mg/kg of *Carum copticum* extract were compared with different concentrations of morphine (1&2mg/kg). The findings show that *Carum copticum* has no effect on early response of pain but its effect on late phase of formalin test in chronic response of pain is significant ($P=0.01$). This effect was the same as 1mg/kg of morphine sulfate. According to our finding *Carum copticum* extract significantly reduced pain sensation in inflammatory phase of formalin test. This may be due to its essential oil which has been reported to have an analgesic and inflammatory effect.

Key words: *Carum copticum* (L.) C. B. Clarke, formalin test, analgesic, pain, medicinal plants.