Original Article

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۸، شماره ۲، تابستان ۸۷، صفحات ۸۵ تا ۹۰

بررسی اثر ضد دردی عصاره الکلی برگ گردو (Juglans regia) بر بی‌دردی القاء شده به وسیله مرفین با استفاده ازتست فرمالین

مختار مختاری[۱]، مهرداد شریعتی[۲]، نسرین صادقی[۳]

[۱] دانشیار، فیزیولولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون
[۲] استادیار، زیست شناسی تکوینی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون
[۳] کارشناس ارشد، زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون

چکیده

سابقه و هدف: *مرفین سال‌هاست که به عنوان یک داروی کاهش دهنده درد مورد استفاده قرار می‌گیرد، ولی با توجه به این که تجویز مکرر مرفین با وابستگی و تحمل نسبت به این دارو همراه است، مطالعات اخیر سعی در تجویز عصاره الکلی برگ گردو گونه‌ی Juglans regia دارد تا استفاده از آن همراه با مرفین اثر ضد دردی آن را تقویت و میزان مصرف آن را کاهش دهد.*

روش بررسی: *این مطالعه تجربی بر روی ۷۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار، با وزن تقریبی ۲۲۰-۲۰۰ گرم انجام شد. حیوانات مورد استفاده به ۷ گروه ده‌تایی شامل کنترل، شاهد، گروه دریافت کننده مرفین به تنهایی به مقدار ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، گروه‌های دریافت کننده عصاره الکلی برگ گردو به میزان ۰/۵، ۱ و ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم همراه با مرفین به مقدار ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و دریافت کننده عصاره الکلی برگ گردو به تنهایی به میزان ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم تقسیم شدند. تزریق عصاره به صورت داخل صفاقی و پانزده دقیقه قبل از شروع آزمون فرمالین انجام گردید. به گروه شاهد نیز حجمی برابر با مرفین از سرم فیزیولوژی به صورت داخل صفاقی تزریق شد. دقایق ۵-۰ و ۶۰-۱۶ به ترتیب به عنوان مراحل حاد و مزمن درد در نظر گرفته شدند. پس از ثبت پاسخ‌های رفتاری و میانگین نمره درد، گروه‌های مختلف با هم مقایسه شدند.*

یافته‌ها: *عصاره برگ گردو به میزان ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم موجب کاهش معنی‌دار درد در مرحله حاد شد. هم‌چنین گروه دریافت کننده مرفین همراه با عصاره برگ گردو به میزان ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در مقایسه با گروه‌هایی که یکی از آنها را دریافت کرده بود کاهش درد بیشتری در مرحله حاد در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. اختلاف معنی‌داری در کاهش درد در مرحله مزمن بین گروه‌های تجربی و کنترل مشاهده نشد.*

نتیجه‌گیری: *عصاره الکلی برگ گردو دارای اثرات ضددردی است و تجویز آن با مرفین اثر ضددردی مرفین را در مرحله حاد افزایش می‌دهد.*

واژگان کلیدی: *عصاره برگ گردو، مرفین، ضد دردی، تست فرمالین.*

مقدمه

درد به هنگام وقوع آسیب بافتی ایجاد می‌شود و باعث می‌شود فرد واکنشی جهت حذف محرک دردآور انجام دهد. در پاتوفیزیولوژی درد ارتباط بسیار پیچیده‌ای بین ساختمان‌های محیطی و مرکزی از سطح پوست تا کورتکس مغز وجود دارد، به‌طوری که می‌توان گفت درد پاسخی است که شامل بخش‌های حسی، هیجانی و عاطفی است (۱). بیماری، التهاب و آسیب به سیستم عصبی مرکزی و محیطی موجب تغییرات بارز در مسیرهای درد مانند افزایش تحریک‌پذیری، تغییر در بیان ژن و مولکول‌های جدید نظیر نوروترانسمیترها، آنزیم ها و

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، دکتر مختار مختاری
(**email**: Mokhtar _ mokhtary@Yahoo.Com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۹/۱۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۱/۱۷

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-24]

گیرنده‌ها می‌گردد. ابتلا به بعضی از دردها در درازمدت 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 تاکنون تلاش‌های موثر زیادی در زمینه شناخت مکانیسم‌های درد و درمان انواع آن صورت گرفته است (۲).

در حال حاضر کنترل درد با استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و داروهای ضددرد اپیوئیدی صورت می‌گیرد. شواهد زیادی مبنی بر دخالت سیستم‌های نوروشیمیایی مانند سیستم اپیوئیدی در کنترل درد وجود دارد (۳). داروهای اپیوئیدی به ویژه مرفین کارآیی بالایی در تسکین درد حاد و مزمن دارند. استفاده مکرر از مرفین باعث کاهش تدریجی اثرات آن می‌شود، به‌طوری که برای رسیدن به همان تاثیر فرد به مقدار بیشتری از آن ماده نیاز پیدا می‌کند (۴). در این پدیده میزان پروتئین‌هایی نظیر پروتئین کیناز C، کلسیم کالمودلین، پروتئین کیناز A و پروتئین کینازهای وابسته به cGMP که نقش فسفریله کردن کانال N- متیل‌D- آسپارات را دارند افزایش پیدا می‌کند. در نتیجه میزان نیتریک اکساید زیاد شده و مسیر NO/cGMP/PKG شروع می‌شود (۵). مطالعات نشان می‌دهد برگ گیاه گردو به علت داشتن تانن باعث محکم شدن پوست و جلوگیری از خارش و التهاب می‌شود. امروزه اثر ضد التهابی عصاره آبی برگ گردو کاملا اثبات شده است و به صورت غرغره در درمان گلودرد و ورم لوزه استفاده می‌شود. هم‌چنین عصاره برگ گردو خاصیت ضدعفونی کنندگی دارد و با داشتن اثر ضد قارچی و ضد باکتریائی در درمان کچلی، اگزما و آکنه کاربرد دارد (۶). در طب سنتی، عصاره برگ گردو به صورت مصرف داخلی در درمان یبوست، سوء هاضمه، آسم، سرفه مزمن و زخم‌هایی که دچار تورم شده‌اند کاربرد دارد و به صورت مصرف خارجی به عنوان یک بهبود دهنده سلامتی، دفع کننده کرم، ضد التهاب، منقبض کننده عروق و بافت‌ها حائز اهمیت است. هم‌چنین برگ گردو در طب سنتی از قدیم در درمان درد گوش و درد دندان کاربرد داشته است (۷).

Erdemoglu N و همکاران در سال ۲۰۰۳ اثر ضددردی و ضدالتهابی عصاره اتانولی برگ گردو همراه با عصاره اتانولی چند گونه گیاهی دیگر از قبیل Hellebrous Orientahis و برگ Laurocerasus officinalis و گل‌های تازه خرزهره و برگ Rhodendron ponticum و عصاره آبی برگ Rubus sanctusschreber و Rubus hirtus را مورد بررسی قرار دادند. آنها اثر ضددردی و ضدالتهابی هفت گیاه نام برده را تایید کردند (۸). هم‌چنین Perusquia M و همکاران در سال ۱۹۹۵ اثر عصاره آبی برگ گردوی Juglans regia روی آئورت سینه‌ای که از پیش توسط نورآدرنالین کنترل شده بود، را ارزیابی کردند. نتایج به دست آمده نشان داد، موادی در عصاره وجود دارد که اثر تنگ‌کننده بر عروق دارد (۹). در حال حاضر دو دسته اصلی از مواد ضددرد یعنی اوپیوئیدها (مخدرها) و داروهای ضددرد و ضدالتهاب غیراستروئیدی (شبه آسپرین‌ها) مورد استفاده قرار می‌گیرند که با وجود استفاده فراوان، آثار نامطلوب آنها نیز قابل توجه است. به‌عنوان مثال شبه‌آسپرین‌ها، آسیب‌هائی را به دستگاه گوارش، کلیه‌ها و سیستم عصبی مرکزی وارد می‌سازند و علاوه بر آن در برخی از بیماران موثر نیستند و حتی ایجاد تحمل نسبت به برخی از آنان گزارش شده است. در مورد داروهای ضددرد اوپیوئیدی نیز مشکلاتی مانند مقاومت به دارو، وابستگی، سرخوشی، سوءاستفاده وجود دارد. از طرف دیگر با توجه به اهمیت استفاده از مواد خام گیاهی در طب سنتی و در فرهنگ بسیاری از نقاط جهان از جمله در کشور ما، مطالعه حاضر سعی در بررسی اثرات ضددردی عصاره هیدروالکلی برگ گردو بر بی‌دردی ناشی از مرفین در مرحله حاد و مزمن با استفاده از تست فرمالین دارد تا پیش‌بینی اولیه‌ای از اثرات ضددردی عصاره این گیاه بدست آید.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، ۷۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد wistar در محدوده وزنی ۲۲۰±۲۰۰ بررسی شدند. حیوانات در قفس‌های استاندارد و تحت شرایط یکسان با دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد و با دوره روشنایی- تاریکی دوازده ساعته نگهداری شدند. آب و غذا به میزان کافی در اختیار آنها قرار می‌گرفت و به جز در زمان آزمایش به راحتی به آب و غذا دسترسی داشتند. تمامی آزمایش‌ها بین ساعت ۸ الی ۱۶ انجام می‌شد.

برای تهیه عصاره الکلی برگ گردو، ابتدا مقدار ۵ کیلوگرم برگ گردو را در سایه خشک کرده و بعد از خشک شدن برگ گردو آن را در آسیاب برقی ریخته تا پودر شود. پودر خشک شده در الکل ۹۶ درصد به مدت حداکثر ۴۸ ساعت خیسانده و در طی این مدت چندین بار ظرف تکان داده شد تا الکل به راحتی تبخیر شود. سپس صاف شده و عصاره الکلی به دست آمده در دستگاه سانتریفوژ با سرعت ۴۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۸ دقیقه قرار گرفت تا ذرات معلق آن جدا شود. بعد از سانتریفوژ،

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-24]

مایع به دست آمده در آون و در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا شیره غلیظی باقی بماند (۱۰).

حیوانات مورد آزمایش به ۷ گروه ده‌تایی تقسیم شدند. به گروه اول (کنترل) فقط فرمالین به صورت زیرپوستی به پشت پای حیوان تزریق شد. گروه دوم (گروه شاهد) حجمی معادل با مرفین از سرم فیزیولوژی به صورت داخل صفاقی دریافت نمود و پانزده دقیقه بعد، فرمالین به پای حیوانات تزریق شد. در گروه سوم، مرفین به تنهایی به میزان ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق شد و ۱۵ دقیقه بعد فرمالین به پشت پای آنها تزریق شد. به حیوانات گروه‌های چهارم، پنجم و ششم عصاره برگ گردو به میزان ۰/۵، ۱ و ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و سپس ۱۵ دقیقه بعد ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم مرفین به صورت داخل صفاقی تزریق و ۱۵ دقیقه بعد آزمون فرمالین انجام گرفت. در گروه هفتم مقدار حداکثر عصاره برگ گردو (۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به تنهایی که بهترین پاسخ را همراه با مرفین نشان داد انتخاب و به صورت داخل صفاقی تزریق گردید و ۱۵ دقیقه بعد آزمون فرمالین انجام شد. در تمام گروه‌های ذکر شده، به منظور آشنایی حیوان با محیط آزمایشگاه و رفع استرس سه روز قبل از انجام آزمایش و همچنین قبل از هر آزمایش، هر بار به مدت نیم ساعت، در محفظه شیشه‌ای قرار گرفتند. بعد از تزریق ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد به کف پای راست موش، بلافاصله حیوانات در محفظه شیشه‌ای از جنس پلکسی‌گلاس قرار گرفتند. 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 یک بار پاسخ حرکتی درد به صورت اعداد ۰، ۱، ۲ و ۳ مطابق روش Dubusson به شرح زیر ثبت گردید (۱۱):

عددصفر، در مواردی که حیوان هنگام راه رفتن تعادل کامل داشت و وزنش روی هر دو پا توزیع شده بود؛ عدد۱، برای هنگامی که حیوان وزن بدن خود را روی پای تزریق شده، تحمل نمی‌کرد و یا در موقع راه رفتن مشکل داشت؛ عدد۲، برای وقتی که حیوان پنجه دردناک را بلند می‌کرد و هیچ‌گونه تماسی با کف محفظه نداشت؛ عدد۳، برای زمانی که 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 (۱۲):

$$\text{Pain score} = 0T_0+1T_1+2T_2+3T_3/300S$$

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

کلیه نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شد. برای تجزیه و تحلیل آماری نتایج بین گروه‌های کنترل و تجربی از آزمون کروسکال- والیس و برای بررسی اختلاف بین گروه‌ها از ANOVA و Tukey استفاده گردید. از نرم افزار SPSS برای تحلیل داده‌ها استفاده شد و $P<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

عصاره برگ گردو به میزان ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم همراه با مرفین باعث کاهش معنی‌دار نمره درد در مرحله حاد در آزمون فرمالین نسبت به گروه دریافت کننده مرفین به تنهایی شد (جدول۱) (نمودار۱).

جدول۱- مقایسه نمره درد در گروههای مورد آزمایش

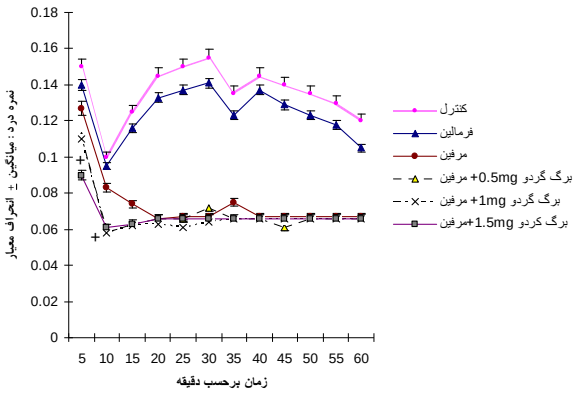
	مرحله حاد	مرحله مزمن
کنترل	۰/۱۴±۰/۰۲*	۰/۱۳ ±۰/۰۱
شاهد	۰/۱۵±۰/۰۱	۰/۱۴±۰/۰۲
مرفین (۲mg/kg)	۰/۱۲ ±۰/۰۳†	۰/۰۶ ±۰/۰۰۲†
عصاره برگ گردو (۱/۵mg/kg)	۰/۱±۰/۰۰۴†	۰/۱۳±۰/۰۱
مرفین (۲mg /kg) + عصاره برگ گردو (۰/۵ mg/kg)	۰/۱۰±۰/۰۲	۰/۰۶±۰/۰۱
مرفین (۲mg/kg) + عصاره برگ گردو (۱ mg/kg)	۰/۱۱±۰/۰۳	۰/۰۶±۰/۰۱
مرفین (۲mg/kg) + عصاره برگ گردو (۱/۵ mg/kg)	۰/ ۰۲±۰/۰۷†	۰/۰۶±۰/۰۳

* میانگین ± خطای معیار

† $P<0/05$

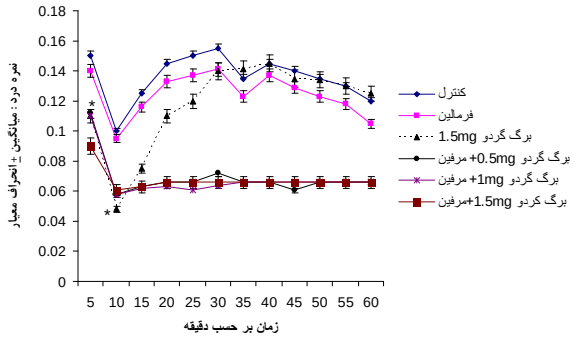
همچنین عصاره برگ گردو به مقدار ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به تنهایی نیز باعث کاهش معنی‌دار نمره درد در مرحله حاد نسبت به گروه کنترل و شاهد شد (جدول۱) (نمودار۲).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-24]



نمودار ۱- مقایسه میانگین نمره درد در مرحله حاد ومزمن در گروههای مورد آزمایش.

علامت * بیانگر اختلاف معنی دار ($P\leq ۰/۰۵$) گروه دریافت کننده عصاره برگ گردوبه میزان ۱/۵ mg/Kg همراه با مرفین در مرحله حاد با گروه دریافت کننده مرفین به تنهایی است.



نمودار۲ - مقایسه میانگین نمره درد در مرحله حاد ومزمن در گروههای مورد آزمایش.

علامت * بیانگر اختلاف معنی دار ($P\leq ۰/۰۵$) گروه دریافت کننده عصاره برگ گردو به میزان ۱/۵ mg/Kg به تنهایی با گروه کنترل در مرحله حاد است.

بحث

تاکنون تلاش‌های زیادی در زمینه شناخت مکانیسم‌های درد و درمان آن با استفاده از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی صورت گرفته است (۱۳). یافته های حاصل از تحقیق حاضر نشان می‌دهد، تزریق عصاره‌ی برگ گردو همراه با مرفین در مقایسه با گروه دریافت کننده مقدار حداکثر عصاره به تنهائی یعنی ۱/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، کاهش نمره درد بیشتری را در مرحله‌ی حاد به وجود می‌آورد. در این آزمایش برای کاهش درد از مرفین که یک داروی اپیوئیدی ضد درد است، استفاده شد. مرفین با اثر بر سیستم ضد درد، باعث کاهش درد می‌شود. گیرنده‌های مرفین در سیستم عصبی شامل گیرنده‌های μ، k1 و k3 است، ولی مرفین بیشتر به گیرنده‌های μ متصل می‌شود. در تحقیقات قبلی مشخص شده گیرنده μ در بخش‌هایی که در تعدیل درد دخالت دارند از جمله کورتکس، آمیگدال، هیپوتالاموس، ماده خاکستری دور قناتی و نورون‌های موجود درشاخ پشتی نخاع وجود دارد. اثر مرفین در کاهش درد به این صورت است که باعث متوقف شدن on-cell وکاهش آزاد سازی 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 ولتاژ بالا و در نتیجه هیپرپلاریزاسیون غشاء و مهار تولید نیتریک اکساید شده و در نتیجه گلوتامات و ماده P نیز از نورون پیش‌سیناپسی آزاد نمی شوند (۱۴). اثر مرفین بر روی off-cell به صورت پیش‌سیناپسی و غیر مستقیم است (مرفین از آزاد شدن GABA جلوگیری می کند) که باعث فعال شدن off-cell و متوقف شدن درد می‌شود (۱۵). از طرفی تحریک گیرنده‌های μ باعث فعال‌شدن سیستم نورآدرنرژیک (گیرنده α2 - آدرنرژیک)، سیستم سروتونرژیک و کاهش درد در سطح نخاع می‌شود (۱۶). مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد برگ گردو شامل ترکیباتی از قبیل کورستین، کامپفرول، ائوژنول، آوی‌کولارین، نیکوتین ،کافئیک اسید، هایپرین، بتا ادسمول ،ژوگلن، پ‌کوماریک اسید و سیانیدین است (۱۷). برخی از این ترکیبات در کاهش درد موثرند.

اسید آسکوربیک (ویتامین C) دارای نقش ضدالتهابی بوده و اثر بازدارندگی داروی آسپرین بر روی آنزیم سیکلواکسی‌ژناز ۲ در سیستم عصبی را افزایش می‌دهد و باعث کاهش پروستاگلاندین E2 می‌شود. مکانیسم عمل ویتامین C از طریق اثر بازدارندگی بر روی اینترلوکین یک بتا، به عنوان واسطه در تولید پروستاگلاندین E2 در نورون‌ها صورت می‌گیرد. ویتامین C به عنوان یک آنتی‌اکسیدان با اثر بازدارندگی بر روی تولید پروستاگلاندین E2 دارای یک نقش محافظتی در سیستم عصبی است (۱۸).

تعدادی از فلاونوئیدها مانند کامپفرول و کورستین نقش بازدارندگی بر روی ترجمه mRNA آنزیم سیکلواکسی‌ژناز ۲ داشته و به این ترتیب مانع سنتز پروستاگلاندین E شده و از التهاب جلوگیری می‌کنند (۱۹). کامپفرول نقش بازدارندگی بر روی فسفولیپاز A2 دارد (۲۰) و همچنین بازدارنده آنزیم نیتریک اکساید القایی در ماکروفاژ است (۲۱).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-24]

تحقیقات نشان داده کورستین بر روی پروتئین کیناز C در مغز اثر بازدارندگی دارد (۲۲) و همچنین بازدارنده واکنش‌های فسفریله وابسته به GTP است. بنابراین واکنش‌های فسفریله شدن پروتئین‌های هسته تحت تاثیرکورستین قرار می‌گیرد (۲۳). کورستین اثر بازدارندگی بر روی فسفولیپاز A2 در سلول (۲۴) و اثر بازدارنده در القاء اثر آنتی‌ژن‌ها بر ماست سل‌ها و رها شدن هیستامین از این سلول‌ها دارد که این کار را با اثر بازدارندگی بر پمپ Ca2+-ATPases انجام می‌دهد (۲۵). کورستین هم‌چنین اثر بازدارندگی بر پمپ Ca2+-ATPases در شبکه آندوپلاسمیک در پلاکت‌ها دارد و در نتیجه به عنوان یک بازدارنده رقابتی با پمپ Ca2+-ATPases به خصوص ATP عمل می‌کند (۲۶) و به صورت غیرمستقیم اثر بازدارندگی برفعال شدن فسفولیپاز C نیز دارد (۲۷). همچنین کورستین و تانن اثر بازدارندگی بر تولید انواع آنزیم نیتریک‌اکساید دارند (۲۸). کورستین دارای اثر ضددردی از طریق تعدیل مسیرهای آدرنرژیک است و هم‌چنین باعث کاهش حساسیت سیستم مرکزی می‌شود و این اثر ضد دردی برروی گیرنده α2-آدرنرژیک صورت می‌گیرد. اثر ضد فعالیت گیرنده α2-آدرنرژیک از طریق G- پروتئین است و باعث کاهش cAMP و باز شدن کانال‌های پتاسیم و هایپرپلاریزه شدن سلول می‌شود و در نهایت درد کاهش می‌یابد (۲۹). تزریق کورستین همراه مرفین باعث تضعیف سیستم نیتریک‌اکساید سنتتاز و کاهش آن و کاهش وابستگی به مرفین می‌شود (۳۰). اثربازدارندگی کورستین بر رها شدن هیستامین بیشتر از کامپفرول است (۳۱). از طرف دیگر هایپرین یک فلاونویید است که بیشترین مقدار را در برگ گردو به خود اختصاص می‌دهد. کافئیک اسید و هایپرین نیز با اثر بازدارندگی خود بر آنزیم نیتریک اکساید مانع تولید نیتریک اکساید و انتقال درد می‌شود (۳۲). نیکوتین اثر ضد دردی خود را با اثر بر گیرنده‌های استیل‌کولینی موجود در نورون‌های گلایسینرژیک و آزاد شدن گلیسین و در نتیجه باز کردن کانال‌های پتاسیمی و هایپرپلاریزه شدن نورون در شاخ پشتی نخاع انجام می‌دهد. به این ترتیب نیکوتین باعث کاهش حساسیت مرکزی می‌شود، هر چند مقدار نیکوتین در برگ گردو چندان قابل توجه نیست (۳۳). با توجه به یافته‌های حاصل از این تحقیق و مطالعات سایر محققان می‌توان نتیجه‌گیری کرد عصاره برگ گردو و مرفین به صورت سینرژیک در مرحله حاد درد عمل می‌کنند و عصاره برگ گردو اثر ضد دردی مرفین را تقویت می‌کند.

REFERENCES

1. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Tanton BA. Text book of physiology. 5th edition. Philadephia: Mosby; 2004: 97-9.
2. Lanni C, Becker EL. Inhibition of neutrophil phospholipase A2 by p-bromophenylacyl bromide, nordihydroguaiaretic acid, 5,8,11,14-eicosatetrayenoic acid and quercetin. Int Arch Allergy Appl Immunol 1985;76:214-17.
3. Li X, Clark JD. Morphine tolerance and transcription factor expression in mouse spinal cord tissue. Neurosci Letters 1999;272:79-82.
4. Ekhtiari H, Behzadi A, Sadeqi M, Mirbaha H, Nowroozi L, Alavi A, editors. Recognition and treatment of addiction. 1st edition. Tehran: Arjomand Publishing Co.; 2002; p:14-31.
5. Blednov YA, Stoffel M, Alva H, Harris RA. A pervasive mechanism for analgesia: Activation of GIRK2 channels. Pain 2003;1:277–82.
6. Cockcroft S. Phosphatidylinositol metabolism in mast cells and neutrophils. Cell Calcium 1982;3:337-49.
7. Safaiee Malek M, editor. A comprehensive selection of medicinal herbs of Iran. 1st edition. Tehran: Chahar Bagh Publishing Co.; 2004; p:15-20.
8. Erdemoglu N, Kupel E, Yesliada E. Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. J Ethnopharmacol 2003; 89:123-29.
9. Perusquia M, Mendoza S, Bye R, Linares E, Mata R. Vasoactive effects of aqueous extracts from five Mexican medicinal plants on isolated rat aorta. J Ethnopharmacol 1995;46:63-69.
10. Ercisli S, Esitken A, Turkkal C, Orhan E. The allelopathic effects of juglone and walnut leaf extractson yield, growth, chemical and PNE compositions of strawberry cv. Allelopath J 2005;6:283–87.
11. Dubusson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. Pain 1977;4:161-74.
12. Barr GA, Limon E, Luthmann RA. Analgesia induced by local plantar injections of opiates in the formalin test in infant rats. Univer New York 2003;42:111–22.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-24]

13. 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.

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

15. Fields H. State-dependent opioid control of pain. Nat Rev Neurosci 2004;5:565-75.

16. Fields HL, Malick A Burstein R. Dorsal horn projection targets of on and off cells in the rostral ventromedial medulla. J Neurophysiol 1995;4:1742-759.

17. Boca Raton. Duke, James A, Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants. Boca Raton, FL: CRC Press; 1992; 59-207.

18. Candelario-Jalil E, Akundi RS, Bhatia HS, Lieb K, Appel K, Muñoz E, et al. Ascorbic acid enhances the inhibitory effect of aspirin on neuronal cyclooxygenase-2-mediated prostaglandin E2 production. J Neuroimmunol 2006;174:39-51.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Ferriola PC, Cody V, Middleton E. Protein kinase C inhibition by plant flavonoids, kinetic mechanism and structure-activity relationships. Biochem Pharmacol 1989;38:1617-24.

23. Friedman DL, Kleiman NJ, Campbell FE. Nuclear protein phosphorylation in isolated nuclei from HeLa cells. Evidence that P incorporation from [32P] GTP is catalyzed by nuclear kinase II. Biochem Biophys Acta 1985;847:165-76.

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

25. Fewtrell CMS, Gomperts BD. Effect of flavone inhibitors of transport ATPases on histamine secretion from rat mast cells. Biochem Biophys Acta 1977;265:635-36.

26. Fischer TH, Campbell KP, White GC. An investigation of functional similarities between the sarcoplasmic reticulum and platelet calcium-dependent adenosinetriphosphatase with the inhibitors quercetin and calmidazolium. Biochem 1987;26:8024-30.

27. Cockcroft S. Phosphatidylinositol metabolism in mast cells and neutrophils. Cell Calcium 1982;3:337-49.

28. Chiesi M, Schwaller R. Inhibition of constitutive endothelial NO-synthase activity by tannin and quercetin. Biochem Pharmacol 1995;14:495-501.

29. Kaur R, Chopra K, Singh D. Role of alpha2 receptors in quercetin-induced behavioral despair in mice. J Med Food 2007;10:165-68.

30. Kulkarni SK. Possible mechanisms of action in quercetin reversal of morphine tolerance and dependence. Addict Biol 2003;8:327–36.

31. Kempuraj D, Madhappan B, Christodoulou S, Boucher W, Cao J, Papadopoulou N, et al. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. Br J Pharmacol 2005;145:934-44.

32. Luo L, Sun Q, Mao YY, Lu YH, Tan RX. Inhibitory effects of flavonoids from Hypericum perforatum on nitric oxide synthase. J Ethnopharmacol 2004;93:221-25.

33. Ibironke GF, Oyadeyi AS, Ajiboye KI. Nicotine antinociception: possible role for Ca2+. J Med Sci 2006;1:119-23.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-06-24]