

ارزیابی اثر عصاره آبی میوه گیاه زیره سبز بر درد محیطی حاد در مدل موش کوچک آزمایشگاهی

دکتر عباسعلی طاهریان^۱، دکتر عباسعلی وفایی^۲، دکتر سعید حاجی رحیم خان^۳، دکتر مهدی زاهدی خراسانی^۴،
مرتضی جراحی^۵، حسین میلادی گرجی^۶، حسن صادقی^۷

^۱ پزشک عمومی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان

^۲ دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

^۳ پزشک عمومی

^۴ استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

^۵ کارشناس ارشد، رشته فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

^۶ دانشجوی دکتری فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

^۷ کارشناس علوم آزمایشگاهی مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

نشانی نویسنده مسئول: سمنان، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دکتر عباسعلی طاهریان

E-mail: Taherian99@yahoo.com

وصول: ۸۶/۱۱/۲، اصلاح: ۸۶/۱۲/۲۷، پذیرش: ۸۷/۲/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: زیره از گیاهانی است که در طب سنتی از عصاره آن در درمان تشنج، صرع و برخی دردهای احشایی استفاده شده است، اما در خصوص اثرات ضد دردی محیطی زیره در حیوانات آزمایشگاهی گزارش مدونی وجود ندارد. بنابراین هدف این پژوهش تعیین اثرات تزریق داخل صفاقی عصاره آبی میوه گیاه زیره سبز بر درد محیطی حاد در آزمون‌های Tail flick (TF) و Hot plate (HP) در موش سوری بوده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت تجربی بر روی ۵۶ سر موش سوری نر (در ۸ گروه ۷ تایی) از نژاد آلبینو با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم انجام شد. عصاره آبی میوه گیاه زیره سبز با دوزهای ۲۰۰ و ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن یا هم حجم آن سالیین به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون‌ها به حیوانات تزریق شد. ملاک ارزیابی درد در آزمون TF اندازه‌گیری زمان پاسخ به درد به دنبال بلند کردن دم و در HP زمان شروع لیسیدن پاهای جلویی و یا بالابردن پاهای عقبی (پرش) توسط حیوان بود.

یافته‌ها: تزریق داخل صفاقی عصاره آبی میوه گیاه زیره سبز با دوزهای ۲۰۰ و ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در موش‌های گروه‌های تست، در مقایسه با گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده سالیین (شاهد) به طور معنی‌داری منجر به افزایش زمان واکنش به درد در هر دو آزمون TF و HP شد ($P < 0.01$). البته اثر آن با دوز ۵۰۰ میلی گرم بارزتر بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که عصاره آبی میوه گیاه زیره سبز سبب کاهش دردهای محیطی حاد (افزایش بی‌دردی) می‌شود.

(مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۵/شماره ۱/صص ۱۳-۷).

واژه‌های کلیدی: زیره؛ درد حاد؛ Tail flick؛ Hot plate؛ موش سوری.

مقدمه

امروزی بوده و علیرغم آن که درد هشدار برای آسیب-

های بافتی است اما وجود درد احساس ناخوشایندی است

درد یکی از مشکلات اصلی و اساسی در جوامع

که انسان را وادار می‌کند برای مقابله با آن از روش‌های مختلف درمانی استفاده نماید (۱). در گزارش انجمن درد آمریکا آمده است که حدود پنجاه میلیون نفر در آمریکا در سنین مختلف از درد رنج می‌برند که کنترل درد آن نیازمند بیش از ۱۰۰ میلیون دلار هزینه می‌باشد (۲).

امروزه برای کنترل درد بیشتر از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی و یا داروهای اوپیوئیدی استفاده می‌شود اما این داروها دارای عوارض جانبی نسبتاً زیادی بوده و با بروز اختلالات در دستگاه گوارش، آسیب‌های کلیوی و یا وابستگی همراه هستند که در مجموع باعث شده است که انسان به دنبال داروهای جدیدتری باشد تا علاوه بر داشتن عوارض جانبی کمتر، ارزان و در دسترس هم باشند.

مطالعات قبلی نشان داده است که اغلب ترکیبات طبیعی و به خصوص گیاهان دارویی می‌توانند منبع بسیار مهمی برای یافتن ترکیبات جدیدتر داروها باشند (۳). ایجاد حالت تعادل بیولوژیکی مواد مؤثر موجود در گیاهان دارویی و جلوگیری از انباشته شدن آن‌ها در بدن، وجود عوارض جانبی کمتر و یا نداشتن عوارض جانبی، علت برتری قابل ملاحظه آن‌ها نسبت به داروهای شیمیایی ضد درد شده است (۴). استفاده از داروهای گیاهی در طی سالیان اخیر از جایگاه ویژه‌ای برخوردار بوده است که در این میان می‌توان از گیاه زیره نام برد که هم در طب قدیم و هم در طب پزشکی نوین جایگاه ویژه‌ای داشته و تحقیقاتی زیادی بر روی اثرات آن انجام شده است.

زیره سبز با نام علمی *Cuminum Cyminum* گیاهی دو ساله با بوی بسیار معطر و طعم تند است. این گیاه در نواحی گرم می‌روید و پرورش آن در بسیاری از نواحی اروپا و آسیا معمول است. قسمت مورد استفاده زیره، میوه یا بذر آن است (۵). اسانس زیره شامل نوعی ترین به نام کارون (*Carvene*) است (۶). در منابع طب سنتی برای زیره اثرات درمانی متعددی مانند اثر نیرو دهنده، هضم‌کننده، بادشکن، مدر و به‌طور خفیف قاعده-

آور، ضد کرم، ضد تشنج و زیادکننده ترشحات شیر ذکر شده است. همچنین عصاره حاصل از میوه و ریشه آن اثر ملینی دارد. در طب امروزی زیره را در درمان ضعف عملکرد دستگاه گوارش، نفخ، بلع هوا، دل پیچه کودکان، تأخیر وقوع و یا دردناک بودن قاعدگی زنان جوان و ضعف اعصاب به‌کار می‌برند (۷،۸). در دامپزشکی، از زیره برای رفع قولنج‌ها، اسپاسم‌های معده، بی‌اشتهایی و کم شدن مقدار شیر دام‌هایی مانند گاو استفاده می‌شود. در اغلب مناطق دنیا نیز از زیره برای جلوگیری از نفخ استفاده می‌شود (۹).

در مطالعه‌ای از یک نوع روغن ترکیبی حاوی گیاه زیره استفاده شد که در بیماران با دردهای گوارشی بدون زخم گوارشی، اثرات ضد دردی خوبی از خود بروز داد (۱۰). در مطالعه مشابه دیگری بر روی ۱۲۰ بیمار مبتلا به اختلالات گوارشی، کاهش میزان شدت درد در این بیماران نسبت به گروه کنترل کاملاً معنی‌دار بود (۱۱). در مطالعه دیگری بر روی بیماران که از دردهای گوارشی فونکسیونل رنج می‌بردند، دریافتند که گیاه زیره اثرات ضد درد احشایی دارد (۱۲). در مطالعه مشابهی در سوئیس مشاهده شد که گیاه زیره اثرات ضد دردی احشایی خوبی دارد (۱۳).

با توجه به مصرف زیره در طب سنتی و پزشکی مدرن و اثرات متنوع آن به‌خصوص بر دردهای احشایی و بررسی نشدن اثرات ضد درد محیطی آن و بالاخره ارزان بودن این گیاه و این‌که به راحتی در اکثر نقاط ایران روئیده و قابل دسترسی است، تحقیق حاضر با هدف تعیین اثرات ضد دردی عصاره آبی گیاه زیره با استفاده از دو آزمون استاندارد سنجش درد *Hot plate* و *Tail flick* در موش سوری طراحی و انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت تجربی انجام شد که طی آن ۵۶ سر موش نر سوری از نژاد آلبینو با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم

مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات به صورت گروه‌های ۷ تایی در قفس‌های پلاستیکی و در اتاقی با شرایط محیطی و درجه حرارت حدود ۲۲ درجه سانتیگراد و دوره ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و در حالی که غذا و آب به‌طور آزادانه در اختیار داشتند، نگهداری می‌شدند.

روش های ارزیابی درد

Tail flick: آزمون TF یکی از آزمون‌های استاندارد برای اندازه‌گیری میزان بی‌دردی (Analgesia) می‌باشد. در این آزمون دم موش در جایگاهی قرار می‌گیرد که اشعه به آن می‌تابد. شدت تابش در این دستگاه متغیر و قابل کنترل بوده و شامل درجات صفر تا ده می‌باشد. در این آزمایشات شدت ۵۰ برای موش سوری انتخاب شد. زمانی را که حیوان در اثر تابش اشعه در دم خود احساس درد کرده و آنرا حرکت داده و جابه‌جا می‌کند تابش اشعه قطع می‌شود که این مدت، زمان پاسخ به درد (Latency) در نظر گرفته می‌شود. این زمان با حساسیت دهم ثانیه توسط دستگاه به ثبت می‌رسد. برای جلوگیری از آسیب وارده به دم حیوان (Cut off) این آزمون ۱۳ ثانیه انتخاب شد (۱۴).

Hot Plate: این وسیله نیز در موش برای سنجش حساسیت نسبت به درد مورد استفاده قرار می‌گیرد و شامل یک صفحه به قطر ۱۹ سانتی‌متر و دیواره ای از جنس پلکسی گلاس به ارتفاع ۲۱ سانتی‌متر است که از طریق مقاومت الکتریکی داغ می‌شود و مجهز به زمان‌سنج و ترموستات می‌باشد. درجه گرمای صفحه که قابل تنظیم است، در ۵۲/۵ درجه سانتیگراد تنظیم می‌شود. حیوان را روی صفحه داغ قرار داده زمان‌سنج را روشن می‌کنیم و زمانی که حیوان شروع به لیسیدن پاهای جلویی و یا بالابردن پاهای عقبی (پرش) می‌کند، به‌عنوان نقطه پایان و شاخص ارزیابی درد تلقی می‌شود فوراً زمان‌سنج را متوقف می‌کنیم. در صورت عدم واکنش حیوان در برابر درد بعد از ۲۵ ثانیه آزمایش را خاتمه داده (Cut off) و

حیوان را از محل صفحه داغ برمی‌داریم (۱۵).

آماده‌سازی داروها

در این پژوهش از عصاره آبی میوه گیاه زیره استفاده شد. میوه گیاه مورد نظر از کلکسیون موجود در ایستگاه تحقیقاتی - آموزشی، مرکز آموزش علمی - کار بردی جهاد کشاورزی استان سمنان تهیه گردید. میوه این گیاه با فلور رنگی دکتر قهرمان به شماره کد ۰۰۱ - ۰۸۴ - ۰۹۱ تطبیق کامل دارد. با توجه به تخصصی بودن کار و وجود دستگاه آزمایشگاهی سوکسله برای عصاره‌گیری در همان مرکز، ۱۰۰ گرم میوه گیاه زیره با ۱۰۰۰ سی سی آب مخلوط و عصاره‌گیری انجام شد. حجم نهایی عصاره ۱۵۰ سی سی بود که با توجه به غلظت بالای آن برای رقیق کردن و به‌دست آمدن دوزهای مورد نیاز در این تحقیق از سالیین استفاده شد.

تعیین سمیت حاد (LD50) عصاره: پس از تزریق داخل صفاقی عصاره به گروه‌های مختلف، حیوانات ۴۸ ساعت تحت نظر بودند و نتیجه مرگ و میر احتمالی آنان طی ۴۸ ساعت مشخص شد.

روش تزریق

۱- **عصاره:** با استفاده از تحقیقات انجام شده قبلی (۱۵ و ۱۴)، با دوزهای ۲۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، به صورت داخل صفاقی و ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون تزریق شد.

۲ - **سالیین:** ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون، هم حجم عصاره زیره، سالیین به‌صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد.

در این بررسی از ۸ گروه ۷ تایی موش سوری به صورت زیر استفاده شد:

چهار گروه اول برای انجام TF:

گروه کنترل: این گروه قبل از آزمون‌ها هیچ‌گونه دارویی دریافت نکردند.

گروه شاهد: این گروه ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون TF،

و داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ ارائه شد.

یافته‌ها

در حیواناتی که عصاره آبی میوه گیاه زیره به صورت داخل صفاقی دریافت کرده بودند، بعد از ۴۸ ساعت هیچ مرگ و میری اتفاق نیفتاد.

در ارتباط با تزریق دوزهای متفاوت عصاره نتایج نشان داد که تزریق عصاره آبی میوه گیاه زیره با دوزهای ۲۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش به صورت داخل صفاقی نیم ساعت قبل از انجام آزمون‌های TF و HP، در مقایسه با گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده سالین به طور معنی‌داری منجر به افزایش زمان واکنش به درد در هر دو آزمون شد ($P < 0.01$) (نمودار ۱ و ۲).

هر چند تزریق عصاره با دوز بیشتر (۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) اثر بخشی بهتری بروز داد

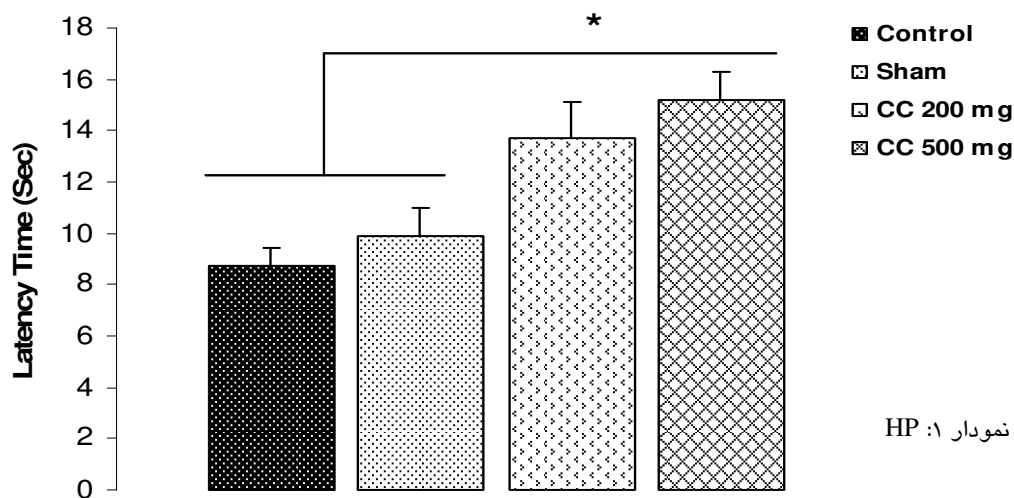
هم حجم عصاره، سالین داخل صفاقی دریافت کردند. **گروه‌های درمانی:** در این دو گروه، عصاره با دوزهای ۲۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش به صورت داخل صفاقی و ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون TF تزریق شد.

چهار گروه دوم برای انجام آزمون HP:

گروه کنترل: این گروه قبل از انجام آزمون‌ها هیچ‌گونه دارویی دریافت نکردند.

گروه شاهد: این گروه ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون HP هم حجم عصاره، سالین داخل صفاقی دریافت کردند.

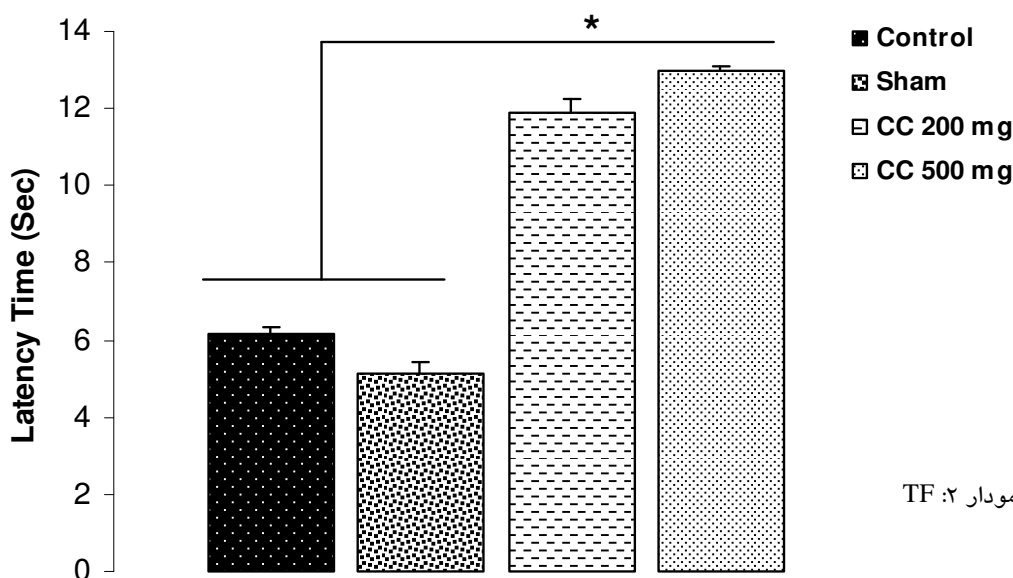
گروه‌های درمانی: در این دو گروه، عصاره با دوز ۲۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش به صورت داخل صفاقی، ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون HP تزریق شد.



نمودار ۱: اثرات تزریق عصاره زیره با دوزهای ۲۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم را بر درد حاد در مقایسه با گروه‌های شاهد و کنترل در مدل ارزیابی درد HP در موش سوری ($P < 0.01$). محور عمودی نشان‌دهنده زمان پاسخ به درد بر حسب ثانیه است. C=Cuminum Cyminum

اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. در میزان پاسخ به درد در گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده سالین نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. سپس با استفاده از تست توکی مقایسه بین گروه کنترل و سایر گروه‌ها انجام شد. ضمناً $P < 0.05$ به عنوان ملاک معنی‌دار بودن مطرح گردید.



نمودار ۲: اثرات تزریق عصاره زیره با دوزهای ۲۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر درد حاد در مقایسه با گروه‌های شاهد و کنترل در مدل ارزیابی درد TF در موش سوری ($P < 0.01$). * محور عمودی نشان دهنده زمان پاسخ به درد بر حسب ثانیه است. CC=Cuminum Cyminum.

اعصاب مرکزی (۶) و احتمالاً با اثر بر سیستم گابا اعمال می‌گردد و از آنجا که این سیستم در تعدیل درد دخیل است احتمالاً عصاره زیره از این طریق می‌تواند در تعدیل درد مؤثر باشد.

در مطالعات دیگری بیان شده است که فلاون می‌تواند به گیرنده‌های استروژنی متصل شود و با فعال نمودن فرایندهای داخل سلولی باعث افزایش حساسیت دستگاه آنزیمی آدنیلات سیکلاز شده و نهایتاً موجب تغییر فعالیت هورمون استروژن می‌گردند (۶). همچنین استروژن از طریق تعدیل فعالیت گیرنده‌های اوپیوئیدی در نخاع می‌تواند موجب تعدیل دردهای محیطی شود که بر این اساس احتمال می‌رود که عصاره زیره بتواند از این مسیر موجب تعدیل درد شود.

همچنین نشان داده شده است که این گیاه حاوی ترکیبات و مواد مؤثره از قبیل کارون، ترپینول و آلدئید می‌باشد که با بلوک کانال‌های کلسیمی، سبب اثرات ضد اسپاسم و آرامبخشی می‌شوند (۷). ضمناً از دیدگاه مطالعات مختلف، سایر محرک‌های ایجاد کننده درد شامل

بحث

یافته‌های این تحقیق نشان داد که عصاره آبی میوه گیاه زیره موجب تعدیل درد محیطی حاد در آزمون‌های TF و HP می‌شود که این یافته با اثرات آرامبخش مرتبط به زیره و نتایج مطالعات دیگران همخوانی دارد. مطالعات قبلی نشان دادند که عصاره گیاه زیره دارای اثرات ضد دردی بسیار خوبی در بیماران مبتلا به دردهای گوارشی بدون زخم و یا درد های فونکسیونل می‌باشد (۷). همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان‌دهنده اثرات ضد درد محیطی گیاه زیره است که تا حدود زیادی با اثرات سنتی گیاه زیره شامل آرامبخشی و تأثیر بر سیستم عصبی، ضد تشنج و ضد صرع، همخوانی دارد (۶).

این‌که عصاره زیره با چه مکانیسمی منجر به اثرات ضد درد می‌شود مشخص نیست، ولی مطالعات قبلی نشان داده‌اند که زیره حاوی ترکیبات فلاونی از قبیل اپی ژنین و لوتولین می‌باشد. مطالعات دیگر نشان داده است که فلاون‌ها می‌توانند اثرات آرامبخشی و ضد تشنجی داشته باشند که احتمالاً این اثرات به طور مرکزی بر سیستم

درد مؤثر باشد.

در مطالعه دیگری دیده شد که عصاره میوه این گیاه با تغییر غلظت پتاسیم بر مهار انقباض تأثیر می‌گذارد (۱۸). بنابراین از طریق تعدیل فعالیت کانال‌های پتاسیمی در تعدیل درد مؤثر خواهد بود.

با جمع‌بندی نتایج پژوهش‌های انجام شده و نتایج پژوهش حاضر (اثر عصاره گیاه زیره بر درد)، عناصر موجود در عصاره گیاه زیره می‌توانند با اثر بر سیستم اعصاب مرکزی و شاید از طریق تأثیر بر سیستم‌های نوروترانسمیتری، کانال‌های یونی و یا تأثیر بر مراکز عصبی در تعدیل درد نقش داشته باشند. اما از آن‌جا که در خصوص اثرات عصاره زیره، مکانیسم‌های احتمالی مؤثر در مسیرهای درد، واسطه‌های شیمیایی، ارتباطات نورونی و گیرنده‌های مرتبط با مدارهای تعدیل‌کننده و کنترل درد اطلاعات جامعی در دست نیست. لذا در زمینه شناسایی دیگر ترکیبات مؤثر موجود در گیاه زیره و اثبات این که از چه مسیرها و یا چه مکانیسم‌هایی تعدیل درد صورت می‌گیرد، تحقیقات بیشتری مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

از مسؤولین و پرسنل محترم مرکز آموزش علمی - کاربردی جهاد کشاورزی استان سمنان برای تهیه گیاه زیره و عصاره‌گیری آن و از همکاران محترم مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان تشکر و قدردانی می‌نمایم.

نفخ شدید، اسپاسم عضلات و.. می‌باشند که اثرات آنتی اسپاسمی و ضد نفخی زیره می‌تواند در کنترل دردهای گوارشی مؤثر باشد. در برخی مطالعات دیده شده است که بلوک کانال‌های کلسیمی می‌تواند موجب تعدیل درد شود و در این خصوص نتایج آزمایشات قبلی ما نشان داد که وراپامیل به‌عنوان یک آنتاگونیست کانال کلسیمی می‌تواند منجر به کاهش دردهای محیطی در مدل TF و HP شود. این در حالی است که در برخی مطالعات اثر عصاره زیره بر کانال‌های کلسیمی مشابه وراپامیل بوده است (۷) که خود مؤید اثرات تعدیل‌کننده عصاره زیره بر درد است.

همچنین دیده شده است که ترکیبات آروماتیک موجود در عصاره زیره از جمله پریل آلدهید با تأثیر مستقیم بر هیپوتالاموس باعث کاهش پاسخ‌های گیرنده می‌شود (۵) و احتمالاً از این طریق و با اثرات مرکزی بر سیستم‌های نوروترانسمیتری (به ویژه استیل کولین) در مغز منجر به کاهش درد می‌شوند.

همچنین در مطالعه‌ای گزارش شد که عصاره گیاه زیره اثر برونکودیلاتوری دارد که می‌تواند در درمان آسم استفاده شود که این اثرات را از طریق مهار سیستم هیستامینی و سیستم کولینرژیک اعمال می‌کند (۱۴). از آن‌جا که در فیزیولوژی درد اثبات شده است که مواد داخلی از قبیل هیستامین و استیل کولین می‌توانند موجب بروز درد شوند (۱۵) و اثرات آنتی-هیستامینی و آنتی-کولینرژیک عصاره تخم زیره به اثبات رسیده است (۱۶،۱۷) احتمالاً از طریق مهار عملکرد سیستم هیستامینی و سیستم کولینرژیک و استیل کولین می‌تواند در کاهش

References

1. Goldman L, Bennett JC. Cecil textbook of medicine, Vol 1, 21st ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2000. pp: 103.
2. Weiner RS. Pain management: A Practical Guide for Clinicians, 6th ed. Florida: CRC Press Inc. 2001. pp:3-9.
- ۳- وردی جواد، ثابت کسایی معصومه، کمالی نژاد محمد، شریف شیوا. بررسی اثرات ضد دردی عصاره آبی میوه گیاه مرزه در موش صحرائی نر. مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی، جلد ۸، شماره ۲، پائیز و زمستان ۱۳۸۳: صفحات ۱۶۶۳ تا ۱۶۸۰.

- ۴- زرگری علی، گیاهان دارویی جلد دوم، چاپ دوم، انتشارات دانشگاه تهران ۱۳۶۷. صفحه ۱۱۲ تا ۱۱۳.
- ۵- شریعتی مهرداد، مختاری مختار، شهیدان شیدا. تاثیر عصاره ی الکی زیره سبز بر میزان هورمون تستوسترون و اثرات ضد بارداری آن در موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان، شماره ۵۰، بهار ۱۳۸۴: صفحات ۸ تا ۱۳.
- ۶- حسین زاده حسین، رضایی محمد، فدیشه ای معصومه، بصیرت محمد. اثر ضد تشنجی عصاره و اسانس دانه گیاه زیره سیاه (*Cuminum Cyminum*) در موش. مجله گیاهان دارویی، شماره ۲، بهار ۱۳۸۱: صفحات ۹ تا ۱۴.
- ۷- فاضل نسرین، اسماعیلی حبیب ا... بررسی تاثیر زیره بر شدت نفخ پس از سزارین. مجله علمی پژوهشی فیض، شماره ۳۵، پائیز ۱۳۸۴: صفحات ۸ تا ۱۲.
- ۸- توسلی فاطمه، شریفان جمیله، مظلوم سید رضا. مقایسه تاثیر کپسول مفنایمیک و زیره بر شدت قاعدگی دردناک اولیه دختران، مجله دانشکده علوم پزشکی سبزوار (اسرار)، سال ۸، شماره ۱، بهار ۱۳۸۰: صفحات ۴ تا ۹.
- ۹- امین غلامرضا. گیاهان دارویی و سنتی ایران. جلد اول. مؤسسه پژوهش های گیاهان دارویی ایران. ۱۳۷۰، صفحه ۶۶.
10. May B, Kohler S, Schneider B. Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia. *Alinment Pharmacol Ther* 2000; 14(12): 1671-77.
11. Madisch A, Heydenerich CJ, Wieland V, Hufnagel R, Hotz J. Treatment of functional dyspepsia with a fixed peppermint oil and caraway oil combination preparation as compared to cisapride. A multi center reference-controlled double-blinded riquivalance study. *Arzneimittelforschung* 1999; 49(11): 925-32.
12. May B, Kuntz HD, Kieser M, Kohler S. Efficacy of a fixed peppermint oil and caraway oil combination in non-ulcer dyspepsia. *Arzneimittelforschung*. 1996; 46(12): 1149-53.
13. Saller S, Iten F, Reichling J. Dyspepsia pain and phytotherapy- a review of traditional and modern herbal drugs. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*, 2001; 8(5): 263-73.
- ۱۴- طاهریان عباسعلی، رشیدی پور علی، وفایی عباسعلی، جراحی مرتضی، میلادی گرجی حسین، امامی ابرقویی میترا، صادقی حسن. ارزیابی اثر عصاره هیدروالکی گیاه آویشن بر تعدیل درد حاد در موش سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی سمنان (کومش) جلد ۵، شماره ۳ و ۴، بهار و تابستان ۱۳۸۳، صفحات ۱۷۹ تا ۱۸۵.
- ۱۵- طاهریان عباسعلی، وفایی عباسعلی، رشیدی پور علی، امامی ابرقویی میترا، میلادی گرجی حسین، جراحی مرتضی، صادقی حسن. ارزیابی اثر عصاره آبی تخم گیاه گشنیز بر درد حاد در موش سوری. فصلنامه گیاهان دارویی، سال ۴ شماره ۱۳، ۱۳۸۲، صفحات ۳۰ تا ۳۵.
16. Boskabady MH, Rakhshanda H, Shariati VM. Bronchodilatory and anticholinergic effects of *Carum copticum* on isolated guinea-pig tracheal chains. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* 1998; 11: 329-34.
17. Lebars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal Models of Nociception. *Pharmacol Reviews*. 2001; 53: 597-652.
18. Boskabady MH, Shaikhi, J. Inhibitory effect of *Carum copticum* on histamine (H1) receptors of isolated guinea-pig tracheal chains. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; 69: 217-27.
19. Boskabady MH, Ramazani M, Tabei T. Relaxant effects of different fractions of essential oil from *Carum copticum* on guinea pig tracheal chains. *Phytotherapy Research* 2003. 17(10): 1145-49.
20. Gilani AH, Jabeen Q, Ghayur MN, Janbaz KH, Akhtar MS. Studies on the antihypertensive, antispasmodic, bronchodilator and hepatoprotective activities of the *Carum copticum* seed extract *Journal of Ethnopharmacology*. 2005; 98: 127-35.