مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید صدوقی یزد
دوره چهاردهم ، شماره دوم ، تابستان ۱۳۸۵، صفحات ۴۳-۳۸

اثر ضد دردی تجویز خوراکی و درازمدت سیاهدانه (*Nigella Sativa*) در موشهای صحرایی دیابتی

دکتر مهرداد روغنی*[1]، دکتر توراندخت بلوچ نژاد مجرد[2]، معصومه سجادی[3]، الهه کاوندی[4]، فاطمه کارگر شریف[5]

چکیده

مقدمه: هیپرآلژزی یکی از علایم بارز دیابت قندی در میان مدت محسوب می شود که بر کیفیت زندگی افراد مبتلا تأثیر دارد. با توجه به وجود شواهد تحقیقاتی مبنی بر اثر ضد دیابتی و ضد دردی سیاهدانه، در این بررسی اثر ضد دردی تجویز خوراکی سیاهدانه در موشهای صحرایی دیابتی القاء شده توسط استرپتوزتوسین در مراحل حاد و مزمن آزمون فرمالین مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش بررسی: این مطالعه از نوع تجربی است که بر روی موشهای صحرایی نر (n = 60) انجام و موشها به طور تصادفی به شش گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با سیاهدانه، کنترل دریافت کننده سدیم سالیسیلات، دیابتی، دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات، و گروه دیابتی تیمار شده با سیاهدانه تقسیم شدند. برای دیابتی شدن از داروی استرپتوزوتوسین استفاده گردید. دو گروه تحت تیمار، با سیاهدانه نیز پودر مخلوط شده این گیاه را با غذای استاندارد موش (۶/۲۵٪) دریافت نمودند. برای آنالیز آماری از آزمون One-way ANOVA استفاده گردید.

نتایج: نمرات درد در موشهای دیابتی پس از گذشت دو ماه در دو فاز حاد و مزمن به دنبال تجویز کف پایی فرمالین بیشتر از موشهای کنترل بود ($p = 0.031$ و $p = 0.034$) و درمان با سیاهدانه به مدت دو ماه موجب کاهش معنی دار در نمرات درد در مقایسه با گروه دیابتی در مراحل حاد و مزمن گردید ($p = 0.008$ و $p = 0.009$). ضمناً با تجویز سدیم سالیسیلات به موشهای دیابتی، کاهش معنی دار در نمره درد فقط در مرحله مزمن آزمون فرمالین مشاهده گردید ($p = 0.009$). از طرف دیگر کاهش معنی دار در نمرات درد در گروه کنترل تیمار شده با سیاهدانه در مقایسه با گروه کنترل نیز در هر دو فاز مشاهده گردید ($p = 0.046$ و $p = 0.039$).

نتیجه گیری: تجویز خوراکی سیاهدانه به مدت دو ماه موجب کاهش معنی دار میزان احساس درد در مدل تجربی دیابت قندی القا شده توسط استرپتوزوتوسین گردیده و می تواند به عنوان یک درمان پتانسیل و کمکی در هیپرآلژزی دیابتی مطرح گردد.

واژه های کلیدی: سیاهدانه، هیپرآلژزی، دیابت قندی، استرپتوزوتوسین، موش صحرایی

مقدمه

بیماری دیابت قندی از شایع ترین بیماریهای سیستم غدد درون‌ریز بدن محسوب می شود که بر اساس پیش بینی به عمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت[1]. کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری، با عوارض متابولیکی حاد نظیر کتواسیدوز و اغمای هیپراسمولار و با یک اختلال متابولیک مزمن و عوارض نامطلوب در درازمدت نظیر رتینوپاتی، گرفتاری عروق کلیوی، نوروپاتی، ضایعات پوستی، اختلالات سیستم قلب و گردش خون همراه می‌باشد[2].

*۱- نویسنده مسول: دانشیار گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی – دانشگاه شاهد تهران، ص پ ۷۴۳۵-۱۴۱۵۵، تلفن: ۸۸۹۶۴۷۹۲- ۰۲۱ داخلی ۲۳۳، همراه: ۰۹۱۲۱۷۹۴۹۵۰، نمابر: ۸۸۹۶۶۳۱۰، Email: mehjour@yahoo.com
۲- دانشیار گروه فیزیولوژی
۲- تهران، دانشکده پزشکی ،دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران
۳- دانشجوی پزشکی- دانشگاه شاهد- تهران
۳،۴،۵- دانشجوی پزشکی - دانشگاه شاهد - تهران
تاریخ دریافت:۱۳۸۴/۶/۱۵ تاریخ پذیرش:۱۳۸۵/۴/۲

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

درد ناشی از نوروپاتی اعصاب محیطی یکی از شکایات مهم بالینی افراد مبتلا به دیابت قندی محسوب می شود و کیفیت زندگی این افراد را تحت تأثیر قرار می دهد. بنابراین تعدیل درد در این افراد از اهمیت زیادی برخوردار است[۳،۴]. نتایج برخی تحقیقات اخیر نشان می دهد که بروز هیپرگلیسمی با اعمال اثرات توکسیک بر روی سیستم عصبی محیطی یکی از علل بروز نوروپاتی دردناک می باشد. علاوه بر این هیپر گلیسمی با تغییر دادن عملکرد بافتهای عمومی بدن موجب تغییرات خاص شیمیایی در بدن می گردد که خود می تواند موجب بروز نوروپاتی شود[۵]. بر خلاف شواهد موجود، نتایج برخی تحقیقات نشان می دهد که هیپرگلیسمی تأثیری در تغییر آستانه درد ندارد[۶]. با توجه به اینکه تا کنون ترکیب دارویی مناسب (نظیر سالیسیلاتها و ترکیبات ضد التهابی غیر استروئیدی) عاری از عوارض جانبی برای درمان برخی حالات درد حاد و مزمن به ویژه در مورد دیابت قندی یافت نمی شود[۷]، لذا توجه محققان بسیاری به گیاهان دارویی معطوف شده است. در این ارتباط طب سنتی و گیاهان دارویی منبع مناسبی جهت یافتن داروهای ضد درد می باشند[۸]. از این نظر برای سیاهدانه و اثرات سودمند آن شواهد متعدد یافت می شود. دراین خصوص معلوم شده است که تجویز غذای حاوی سیاهدانه به موشهای صحرایی نر و ماده به مدت ۲۰ هفته موجب کاهش سطح کلسترول LDL و افزایش سطح کلسترول HDL سرم می گردد[۹]. به علاوه، فواید سیاهدانه در درمان برخی حالات مرضی نظیر اسهال، آسم، عفونتهای باکتریایی (به علت اثر ضد میکروبی آن)، آنتی اکسیدانت (بر علیه رادیکالهای آزاد اکسیژن)، التهاب و پدیده های مرتبط با آن اثبات شده است. همچنین، اثر تحریکی آن بر آزاد شدن انسولین از جزایر لانگرهانس پانکراس و کاهش دادن پراکسیداسیون لیپیدی و تجزیه پروتئین ها مورد تأیید قرار گرفته است [۱۰-۱۶]. از طرف دیگر شواهد متعدد مبنی بر اثر سودمند مصرف این گیاه بر عملکرد کلیه، سیستم تنظیم فشار خون، توانایی سمیت زدایی کبد، توانایی سیستم مجاری تنفسی برای دفع مواد زاید، سیستم تولید عرق، بافت تولید شیر، توانایی تولید اسپرم، دفع عوامل مهاجم انگلی، و توانایی هضم سیستم گوارش یافت می شود. به علاوه اثربخشی آن در درمان آسم با منشا برانشی مورد توجه قرار گرفته است[۱۷،۱۸]. با توجه به وجود این یافته ها، در این تحقیق اثر ضد دردی تجویز خوراکی و درازمدت سیاهدانه (Nigella sativa) در مدل تجربی دیابت قندی القا شده توسط داروی استرپتوزوتوسین در موش صحرایی نر به کمک آزمون فرمالین به روش استاندارد مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

این تحقیق از نوع تجربی است که بر روی موشهای صحرایی نر سفید نژاد Wistar انستیتو پاستور، تهران انجام گرفت تعداد موشها (n =۶۰) و در محدوده وزنی ۳۲۰-۲۸۰ گرم در شروع بررسی استفاده گردید. تمام حیوانات در آزمایشگاه حیوانات در دمای ۲۲°C-۲۰ در گروههای ۴-۳ تایی در هر قفس قرار داده شدند. ضمناً حیوانات آزادانه به آب لوله کشی و غذای فشرده مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس) و یا غذای مخلوط شده با پودر سیاهدانه به نسبت ۱/۱۵ به مدت دو ماه دسترسی داشتند. به منظور ایجاد حالت سازش با محیط، تمامی آزمایشات پس از گذشت حداقل دو هفته استقرار حیوانات در آزمایشگاه حیوانات به انجام رسید.

روش تهیه غذای حاوی سیاهدانه: پس از خریداری سیاهدانه و اطمینان از سلامت ظاهری و تأیید علمی، دانه های سالم آن جدا و پس ازآسیاب نمون، پودر به دست آمده با یک نسبت وزنی ۱/۱۵ با غذای پودر شده و استاندارد موش مخلوط و مجدداً غذای Pelleted تولید گردید[۸].

روش انجام کار: در این بررسی از آن دسته موشهای صحرایی استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه داری میزان گلوکز سرم آنها پایین تر از حد ۲۵۰ mg/dl بود. موشها به طور کاملا تصادفی به شش گروه یکسان شامل کنترل، کنترل دریافت کننده سیاهدانه، کنترل دریافت کننده سدیم سالیسیلات (سیگما)، دیابتی، دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات (کنترل مثبت) و دیابتی دریافت کننده سیاهدانه تقسیم شدند. دو گروه کنترل و دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات پس از گذشت دو ماه، سدیم سالیسیلات را به میزان ۲۰۰ mg/kg به طور داخل صفاقی یکساعت قبل از انجام بررسی دریافت نمودند[۱۵]. برای

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

دیابتی نمودن حیوانات از داروی استرپتوزوتوسین (STZ)(Upjohn, France) به صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان ۶۰ mg/Kg حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد استفاده گردید[۱۶]. حجم تزریق محلول به حیوانات در هر گروه ۵/. میلی‌لیتر بود. پس از گذشت دو ماه، آزمون فرمالین به روش استاندارد بر روی تمام موشها انجام گرفت. در این ارتباط در مورد هر موش آزمون فرمالین فقط یک بار انجام پذیرفت. اندازه‌گیری میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (شرکت زیست شیمی، تهران) و با استفاده از اسپکتروفتومترقبل از انجام کار و در هفته های چهارم وهشتم به انجام رسید.

آزمون فرمالین : برای این آزمون از روش متداول Dubuisson and Dennis استفاده گردید[۱۹]، بدین ترتیب که حیوان در یک محفظه از جنس پلکسی گلاس (۴۰ × ۴۰ × ۴۰ سانتیمتر) در تحت شرایط آرام قرار گرفته و پس از گذشت یک ساعت، ۵۰ میکرولیتر از محلول فرمالین (Merck) ۲/۵ درصد به صورت زیر جلدی به کف پای حیوان تزریق شد و شدت درد حیوان بر اساس تقسیم بندی زیر به چهار درجه تفکیک گردید: ۰ – حیوان بدون توجه به پای تزریق شده می نشیند و یا راه می رود. ۱- پای حیوان با محفظه تماس داشته ولی حیوان وزن بدن خود را بیشتر روی پای سالم خود می اندازد. ۲ – حیوان پنجه دردناک را کاملا از سطح محفظه بلند می‌نماید. ۳ – حیوان پنجه تزریق شده را از شدت درد می لیسد، گاز می گیرد یا به شدت تکان می دهد. ثبت پاسخ های رفتاری بلافاصله پس از تزریق فرمالین آغاز و تا دقیقه ۶۰ ادامه می یافت. در این ارتباط پاسخ در هر ۱۵ ثانیه ثبت و به عنوان شاخصی از میزان درد در آزمون فرمالین در نظر گرفته می شد. با استفاده از این روش اعداد ۰ تا ۳ برای امتیاز درد در زمان های مختلف به دست می آید. میانگین درد در ده دقیقه اول بعد از تزریق فرمالین به عنوان مرحله اول یا حاد (Acute) و در دقایق ۱۶ تا ۶۰ به عنوان مرحله دوم یا مزمن (Chronic) در نظر گرفته شد. داده‌های تحقیق در بررسی حاضر به صورت Mean ± S.E.M. بیان شده است. برای آنالیز آماری از آزمون One-way ANOVA و در مورد اخیر در صورت معنی دار شدن از آزمون Tukey استفاده گردید. به علاوه، $P<0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در بررسی حاضر، وزن موشها در هفته قبل از بررسی و در هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی تعیین گردید. در این رابطه مشخص شد که ۳-۲ روز قبل از شروع آزمایشات (هفته قبل از بررسی) هیچگونه تفاوت معنی‌دار بین گروهها یافت نمی‌شود. به علاوه، در موشهای دیابتی تیمار نشده، یک کاهش معنی‌دار در وزن در هفته چهارم ($P = 0.008$) و هفته هشتم ($p = 0.006$) نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. موشهای دیابتی تحت تیمار با سیاهدانه نیز مشابه گروه دیابتی درمان نشده کاهش وزن را در هفته‌های چهارم و هشتم در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند ($p = 0.03$ و $p = 0.009$). در این مطالعه میزان گلوکز سرم نیز در هفته قبل از بررسی و در هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی تعیین گردید. در این خصوص، در هفته قبل از بررسی هیچگونه تفاوت معنی‌دار بین گروهها یافت نشد. به علاوه، در موشهای دیابتی درمان نشده، افزایش معنی‌دار سطح گلوکز در هفته‌های چهارم و هشتم ($p = 0.0007$) پس از بررسی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید. به علاوه تیمار گروه دیابتی با سیاهدانه هیچگونه تغییر معنی‌دار در سطح گلوکز در همین هفته ها در مقایسه با گروه دیابتی ایجاد ننمود.

جدول (۱) نتایج حاصله از آزمون فرمالین را در دو فاز حاد و مزمن در گروههای مختلف نشان می دهد. تزریق کف پایی فرمالین یک پاسخ بارز دو فازی را در تمام گروهها ایجاد نمود. نمرات درد در موشهای دیابتی پس از گذشت دو ماه در دو فاز حاد و مزمن به دنبال تجویز کف پایی فرمالین بیشتر از موشهای کنترل بود ($p = 0.031$ و $p = 0.034$) و درمان با سیاهدانه به مدت دو ماه موجب کاهش معنی دار در نمرات درد در مقایسه با گروه دیابتی در مراحل حاد و مزمن گردید ($p = 0.008$ و $p = 0.009$). ضمناً با تجویز سدیم سالیسیلات به موشهای دیابتی، کاهش معنی دار در نمره درد فقط در مرحله مزمن آزمون فرمالین مشاهده گردید ($p = 0.009$). از طرف دیگر کاهش معنی دار در نمرات درد در گروه کنترل تیمار شده با سیاهدانه در مقایسه با

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

گروه کنترل نیز در هر دو فاز مشاهده گردید ($p = 0.046$ و $p = 0.039$).

جدول ۱- اثر تجویز خوراکی سیاهدانه بر میزان احساس درد در آزمون فرمالین در موشهای دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین پس از گذشت دو ماه در دو مرحله حاد و مزمن

گروه	نمره درد	
	مرحله حاد	مرحله مزمن
کنترل	۱/۷۹ ± ۰/۱	۱/۷۳ ± ۰/۱۲
کنترل + سیاهدانه	۱/۳۵ ± ۰/۱*	۱/۲۹ ± ۰/۱*
کنترل + سدیم سالیسیلات	۱/۷۱ ± ۰/۱۳	۱/۲۶ ± ۰/۱*
دیابتی	۲/۳۴ ± ۰/۱۳*	۲/۲۷ ± ۰/۱۴*
دیابتی + سیاهدانه	۱/۸۵ ± ۰/۱۲#	۱/۷ ± ۰/۱۱#
دیابتی + سدیم سالیسیلات	۲/۰۶ ± ۰/۱	۱/۷۵ ± ۰/۱۳#

* $p<0.05$ (در مقایسه با گروه کنترل)

# $p<0.01$ (در مقایسه با گروه دیابتی)

بحث

نتایج بررسی حاضر نشان داد که تجویز خوراکی سیاهدانه یک اثر آنالژزیک در حد معنی دار در موشهای گروه کنترل و دیابتی تحت تیمار در آزمون فرمالین اعمال می نماید. در این ارتباط، نتایج تحقیقات قبلی نشان داده است که موشهای صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین به طور غیر منتظره یک رفتار تشدید شده مربوط به درد را در آزمون فرمالین به دنبال تجویز محرکهای شیمیایی به داخل پنجه پا پس از گذشت ۳-۴ هفته نشان می دهند که خود دلالت بر وجود مکانیسمهای غیر نرمال و متعدد در پردازش سیگنالهای محیطی درد دارد[۲۰]. قبلاً وجود هیپرآلژزی مکانیکی به عنوان اولین نشانگان نوروپاتی دیابتیک به اثبات رسیده است که علت آن تا حدودی به اثرات توکسیک مقادیر بالای گلوکز بر سیستم عصبی محیطی و فعال شدن مسیرهای بیوشیمیایی آلدوز ردوکتاز و الکلهای با چند گروه هیدروکسیل نسبت داده شده است[۲۱]. به علاوه وجود حالت دیابت پردازش سیگنالهای درد را در ناحیه نخاع تحت تأثیر قرار می‌دهد[۲۰،۲۱]. از طرف دیگر نتایج تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که موشهای صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین را می‌توان به عنوان مدل درد مزمن به حساب آورد که در مورد آن نشانه‌های هیپرآلژزی (Hyperalgesia) و آلودینی (Allodynia) در کوتاه مدت (۱ الی دو ماه) به خوبی مشاهده می‌شود[۲۲]. با توجه با اینکه در فاز مزمن تست فرمالین در موجودات نرمال و دیابتی شده مکانیسمهای محیطی و در فاز حاد آن مکانیسمهای مرکزی دخالت دارند[۲۳،۲۴]، و تزریق داخل صفاقی سدیم سالیسیلات به موشهای گروه کنترل و دیابتی موجب کاهش میزان احساس درد فقط در فاز دوم آزمون گردید، لذا این ماده از طریق یک مکانیسم محیطی اثرات خود را اعمال می کند که در تحقیق حاضر نیز به دست آمد.

نتایج به دست آمده دراین در بررسی نشان داد که مصرف خوراکی سیاهدانه به مدت دو ماه موجب کاهش معنی دار پاسخ نوسیسپتیو در هر دو فاز آزمون فرمالین می گردد. در این رابطه، نتایج تحقیقات قبلی نشان داده است که سیاهدانه دارای خاصیت آنتی اکسیدانی بر علیه استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکالهای آزاد اکسیژن می باشد[۱۱،۱۲]. با توجه به اینکه در نوروپاتی دیابتی نیز این عامل می تواند دخالت داشته باشد[۲۱]، لذا بخشی از اثرات سودمند سیاهدانه در تحقیق حاضر را می توان به این خاصیت نسبت داد. در این رابطه احتمال داده می شود که تیموکینون موجود در این گیاه مؤثرترین ماده در این خصوص باشد[۱۵]. با توجه به مشخص نبودن مکانیسم دقیق اثر این گیاه، لذا انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه توصیه می شود.

نتیجه گیری

تجویز خوراکی سیاهدانه به مدت دو ماه در موشهای صحرایی دیابتی شده موجب کاهش معنی دار هیپرآلژزی ناشی از دیابت قندی در آزمون فرمالین می گردد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله مراتب تشکر خود را از سرکار خانم فریبا انصاری کارشناس گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد که در تهیه مواد و وسایل و کمک به انجام آزمایشات همکاری نموده اند اعلام می‌دارند.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

References

1- ADA Group (American Diabetes Association): ***Clinical practice recommendation***. screening for diabetes. Diabetes Care 1997; 20: 22-24.

2- Gleckman R, Mory J. ***Diabetes-related foot infection.*** Journal of Contemporary Internal Medicine 1994; 6: 57-62.

3- Galer BS, Gianas A, Jensen MP: ***Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life.*** Diabetes Res Clin Pract 2000; 47: 123-128.

4- Dobretsov M, Hastings SL, Romanovsky D, Stimers JR, Zhang JM***:Mechanical hyperalgesia in rat models of systemic and local hyperglycemia.*** Brain Res 2003; 960: 174-183.

5- Dobretsov M, Hastings SL, Stimers JR, Zhang JM: ***Mechanical hyperalgesia in rats with chronic perfusion of lumbar dorsal root ganglion with hyperglycemic solution.*** J Neurosci Methods 2001; 110: 9-15.

6- Raz I, Hasdai D, Seltzer Z, Melmed RN: ***Effect of hyperglycemia on pain perception and on efficacy of morphine analgesia in rats.*** Diabetes 1988; 37: 1253-1259.

7- Nakamura-Craig, M., Follenfant, R, L. ***Effect of lamotrigine in the acute and chronic hyperalgesia induced by PGE2 and in the chronic hyperalgesia in rats with streptozotocin-induced diabetes***. Pain 1995; 63, 33-37.

8- Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. ***Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin diabetic mice.*** Acta Diabetol Lat. 1989; 26(1):51-5.

9- Dahri AH, Chandiol AM, Rahoo AA, Memon RA. ***Effect of Nigella sativa (kalonji) on serum cholesterol of albino rats.*** J Ayub Med Coll Abbottabad. 2005; 17:72-74.

10- Vahdati-Mashhadian N, Rakhshandeh H, Omidi A. ***An investigation on LD50 and subacute hepatic toxicity of Nigella sativa seed extracts in mice.*** Pharmazie. 2005; 60:544-547.

11- Ilhan A, Gurel A, Armutcu F, Kamisli S, Iraz M. ***Antiepileptogenic and antioxidant effects of Nigella sativa oil against pentylenetetrazol-induced kindling in mice.*** Neuropharmacology. 2005 .

12- Farah N, Benghuzzi H, Tucci M, Cason Z. ***The effects of isolated antioxidants from black seed on the cellular metabolism of A549 cells.*** Biomed Sci Instrum. 2005;41:211-6.

13- Mansour M, Tornhamre S**.** ***Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone***. J Enzyme Inhib Med Chem. 2004 Oct;19(5):431-436.

14- Rchid H, Chevassus H, Nmila R, Guiral C, Petit P, Chokairi M, Sauvaire Y. ***Nigella sativa seed extracts enhance glucose-induced insulin release from rat-isolated Langerhans islets.*** Fundam Clin Pharmacol. 2004; 18:525-529.

15- Suboh SM, Bilto YY, Aburjai TA. ***Protective effects of selected medicinal plants against protein degradation, lipid peroxidation and deformability loss of oxidatively stressed human erythrocytes***. Phytother Res. 2004 Apr;18(4):280-284.

16- Ramadan MF, Kroh LW, Morsel JT. ***Radical scavenging activity of black cumin (Nigella sativa L.), coriander (Coriandrum sativum L.), and niger (Guizotia abyssinica Cass.) crude seed oils and oil fractions.*** J Agric Food Chem. 2003; 51: 6961-6969.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

17- Ziyyat A, Legssyer A, Mekhfi H, Dassouli A, Serhrouchni M, Benjelloun W. ***Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco***. J Ethnopharmacol 1997; 58:45-54.

18- Worthen DR, Ghosheh OA, Crooks PA. ***The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of blacksee.,*** Nigella sativa L. Anticancer Research 1998; 18:1527-32 .

19- Dubuisson 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: 161-174.

20- Cesena RM, Caleutt NA. ***Gabapentin prevents hyperalgesia during the formalin test in diabetic rats.*** Neurosci Lett 1999; 262: 101-104.

21- Calcutt NA. ***Potential mechanisms of neuropathic pain in diabetes.*** Int Rev Neurobiol 2002; 50: 205-228.

22- Piercy V, Banner SE, Bhattacharyya A, Parsons AA, Sanger GJ, Smith SA, Bingham S. ***Thermal, but not mechanical, nociceptive behavior is altered in the Zucker Diabetic Fatty rat and is independent of glycemic status.*** J Diabetes Complications 1999; 13: 163-169.

23- Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H., Inoki, R. ***Modified formalin test: characteristic biphasic pain response.*** Pain 1989; 38: 347-352.

24- Rosland JH, Tjolsen A, Maehle B, Hole K. ***The formalin test in mice-effect of formalin concentration.*** Pain 1990; 42: 235-242.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]