©2015 DAZCo, *Danesh Afarand Zistagen Co., IRAN*
ISSN: 2252-0805 *Quarterly of the Horizon of Medical Sciences 2015;20(4):209-214*

Comparison of Nociceptive Effect of *Ziziphora tenuior* L. Hydroalcoholic Extract and Diclofenac Using Formaline Test in Male Rats

ARTICLE INFO

Article Type
Original Research

Authors
Ahmadi Moghadam M.* *MSc,*
Shahraki M.R.[1] *PhD*

How to cite this article
Ahmadi Moghadam M, Shahraki MR. Comparison of Nociceptive Effect of Ziziphora tenuior L. Hydroalcoholic Extract and Diclofenac Using Formaline Test in Male Rats. Horizon of Medical Sciences. 2015;20(4):209-214.

ABSTRACT

Aims *Ziziphora tenuior* L. is used as an analgesic and to treat digestive diseases in Iranian traditional medicine. This study aimed to evaluate the analgesic effect of hydroalcoholic extract of *Ziziphora tenuior* L. on pain and compare it with Diclofenac in male rats.

Materials & Methods This Experimental study was done on 72 male rats. Animals were randomly divided into 9 group (n=8) including C (with no treatment), P (Placebo receiving water and alcohol), K400, K800, and K1600 (receiving the extract 400, 800, and 1600mg/kg doses respectively), DK1600 (receiving 0.4mg/kg Diclophenac and 1600mg/kg dose of the extract), N (receiving Naloxan), and M (receiving Morphine). 15min after each oral administration, animals were injected with formalin and animal movements and behavior were recorded in two acute and chronic phases. Data were analyzed by SPSS 22 software using Tukey and One-way ANOVA tests.

Findings Pain score in PC group reduced significantly compared to C group ($p \leq 0.05$). Pain significantly decreased in K400, K800 and K1600 groups compared with control group ($p \leq 0.05$). Pretreatment with Naloxone significantly reduced analgesic effect of the extract compared with control group ($p \leq 0.05$).

Conclusion *Ziziphora tenuior* L. decreases pain that might be caused by compounds such as Limonene and Pulegone especially.

Keywords Analgesics; Pain; Diclofenac; Pain Measurement

*Sistan and Baluchestan Branch, Jahad-e-Daneshgahi, Zahedan, Iran
[1]Physiology Department, Medicine Faculty, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Correspondence
Address: Deputy of Research, 3rd Floor, Local Studies &Specialty Services of Jahad-e-Daneshgahi of Sistan & Baloochestan Biulding, Across From Central Organization of the University, Janbazan Boulevard, Daneshgah Street, Zahedan, Iran. Postal Code: 98135-655
Phone: +985433413648
Fax: +985433413650
ahmadi_m1364@mihanmail.ir

Article History
Received: September 3, 2014
Accepted: January 15, 2015
ePublished: February 19, 2015

CITATION LINKS

[1] Inhibition of pain and inflamation induced by formalin in male mice by ethanolic extract of ... [2] Antinociceptive effects of Teucrium polium L total extract and essential oil in ... [3] Sex differences in opioid ... [4] The mechanism of action of NSAIDS in ... [5] Opioid ... [6] Comparison of chemical compositions and antioxidant activities of the essential oils of two Ziziphora taxa from ... [7] Labiatae family in folk medicine in Iran from ethnobotany to ... [8] Pharmacognosical evaluation of ... [9] Antioxidant activity of some plant extracts of ... [10] Antibacterial activity and composition of the essential oil of ... [11] Essential oil composition, antibacterial and antioxidant activity of the oil and various extracts of ... [12] Antibacterial activity and chemical constitutions of ... [13] Analgesic effect of essential oil from Carum copticum in ... [14] Antinociceptive activity of structural analogues of ... [15] Inhibition of crystallins-induced inflammation in rabbit eyes with five phytogenic ... [16] Effect of terpineol on the compound action potential of ... [17] Pharmacological studies on ... [18] The study of hydroalcholic extract of Ziziphora Tenuior on visceral pain with writhing test in ... [19] The formalin test: A quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in ... [20] Flavonoids with antinociceptive and anti-inflammatory activities from the leaves of ... [21] The bioavailability of rectally administered ... [22] Study of antinociceptive effects of Ziziphora Tenuior and its hnterference on opioidergic and ... [23] Antinociceptive effects of the essential oil of Dracocephalum kotschyi in the mouse ... [24] An anti-inflammatory and ... [25] Protection by Ziziphora clinopoides of ... [26] Relaxant effects of the essential oil of ... [27] Anti-oxidative and anti-genotoxic effects of methanolic extract of ... [28] Antimicrobial activity and chemical composition of Mentha ... [29] Antibacterial effects of Iranian Mentha pulegium essential oil on ... [30] antioxidative effect of Iranian Mentha pulegium extracts and ... [31] The effects of indomethacin, diclofenac, and ... [32] The spinal Antinociceptive effect of ... [33] Studies on the mechanism of action of the novel anticonvulsant ... [34] Assessment of hydroalcoholic extract of Thymus Vulgaris on ...

مقایسه اثر ضددردی عصاره آبی- الکلی کاکوتی و دیکلوفناک با استفاده از آزمون فرمالین در موش‌های صحرایی نر

مهدیه احمدی‌مقدم[*] MSc
واحد سیستان و بلوچستان، جهاد دانشگاهی، زاهدان، ایران
محمدرضا شهرکی PhD
گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

چکیده

اهداف: کاکوتی، در طب سنتی ایران، به‌عنوان ضددرد و برای درمان بیماری‌های گوارشی استفاده می‌شود. این مطالعه به‌منظور بررسی اثرات ضددردی عصاره هیدروالکلی کاکوتی بر درد و مقایسه آن با داروی دیکلوفناک در موش‌های صحرایی نر نژاد انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی روی ۷۲ سر موش صحرایی نر انجام شد. موش‌های صحرایی به ۹ گروه آزمایشی (هر گروه ۸ حیوان) C (کنترل که هیچ ماده‌ای دریافت نکرد)، P (دارونما که آب و الکل دریافت کردند)، PC (کنترل مثبت که ۲۵میلی‌گرم بر کیلوگرم دیکلوفناک دریافت کردند)، K400 (دریافت‌کننده ۴۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاکوتی)، K800 (دریافت‌کننده ۸۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاکوتی)، K1600 (دریافت‌کننده ۱۶۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاکوتی)، DK1600 (دریافت‌کننده همزمان ۰/۴میلی‌گرم بر کیلوگرم دیکلوفناک و دوز ۱۶۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاکوتی)، N (دریافت‌کننده نالوکسان) و M (دریافت‌کننده مورفین) تقسیم شدند. ۱۵دقیقه پس از هر تجویز خوراکی، حیوانات تحت تزریق فرمالین قرار گرفته و حرکات و رفتار حیوانات در دو فاز درد حاد و درد مزمن ثبت شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 22 و آنالیز واریانس یک‌طرفه و توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: نمره درد در گروه PC نسبت به گروه C کاهش معنی‌داری داشت ($p\leq$۰/۰۵). میزان درد در گروه‌های K400، K800 و K1600 نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش نشان داد ($p\leq$۰/۰۵). پیش‌درمانی با نالوکسان (۲/۲۰±۰/۴۰) موجب کاهش معنی‌دار اثرات ضددردی عصاره گیاه در مقایسه با گروه کنترل به‌تنهایی شد ($p\leq$۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: کاکوتی موجب کاهش درد می‌شود که احتمالاً این اثر خود را از طریق ترکیباتی از قبیل لیمونن و به‌ویژه پولگون اعمال می‌کند.

کلیدواژه‌ها: ضددرد؛ درد؛ دیکلوفناک؛ سنجش درد

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۶/۱۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۲۵
[*]نویسنده مسئول: ahmadi_m1364@mihanmail.ir

مقدمه

بشر همواره برای مقابله با درد و دستیابی به زندگی عاری از درد و رنج، تلاش‌های فراوانی نموده است[1]. درد توسط انواع متعددی از محرک‌ها که هیچ وجه مشترکی با هم ندارند نظیر محرک‌های مکانیکی، دمای بالا، pH پایین، مواد شیمیایی مانند برادی‌کینین و محرک‌های هیپواسموتیک ایجاد می‌شود[2]. با سنتز داروهای شیمیایی ضددرد و ورود آنها به بازار و استفاده وسیع از آنها برای تسکین درد، عوارض جانبی آنها نیز پدیدار شده است. برای مثال، اپیوئیدها منجر به تهوع، ضعف تنفسی و یبوست شده و در صورت مصرف طولانی‌مدت اعتیادآور نیز هستند[3]. داروهای ضددرد غیراستروئیدی (NSAIDE) نیز باعث اختلالات دستگاه گوارش، آسیب‌های کلیوی و غیره می‌شوند[4].

با توجه به اینکه دانشمندان همواره به‌دنبال یافتن داروهایی هستند که ضمن نداشتن عوارض جانبی، ارزان‌تر بوده و همچنین در دسترس همگان باشند، گیاهان دارویی مورد توجه بسیار قرار گرفته‌اند. گیاهان دارویی و ادویه‌ها حاوی تعداد زیادی ترکیبات مفیدند در حالی که داروهای شیمیایی حاوی یک یا دو ترکیب دارویی مفید هستند. همچنین، گیاهان دارویی به‌علت همراه‌داشتن ترکیبات دیگر همراه با ترکیب دارای اثر دارویی خاص، از عوارض جانبی به مراتب کمتری نسبت به داروهای شیمیایی برخوردارند[5].

کاکوتی (*Ziziphora tenuior* L.) متعلق به خانواده نعناعیان، دارای بوته‌های پرپشت و ارتفاع آن بین ۲۰ تا ۵۰سانتی‌متر است. برگ‌های آن کوچک، متقابل، کم‌وبیش نیزه‌ای‌شکل و بدون دمبرگ هستند. همچنین، دارای گل‌های کوچک، کامل و به رنگ‌های صورتی و ارغوانی است[6]. از خواص دارویی آن می‌توان درمان اختلالات گوارشی نظیر اسهال و دل‌پیچه را نام برد[7, 8]. علاوه بر این، کاکوتی دارای اثرات ضدباکتری[9, 10]، آنتی‌اکسیدانی[6, 11]، ضدعفونی‌کنندگی روده[7, 10, 12]، خلط‌آور و ضدسرماخوردگی است[13]. از ترکیبات شیمیایی اصلی و فعال موجود در این گیاه، ماده‌ای تحت عنوان پولگون (Pulegone) است که اثرات ضددردی و ضدالتهابی آن به‌خوبی مشخص شده است[14, 15]. از پولگون می‌توان در درمان تب، دردهای قاعدگی و تونوس معده استفاده کرد[16].

برخی مطالعات اثرات ضددردی خانواده نعناعیان را مربوط به وجود ترکیباتی نظیر کارواکرول، فلاونوئید و استروئید می‌دانند[17]. هسپیریدین یا دیوسمین موجود در برگ این گیاه، مشابه ماده موجود در مرکبات است[14]. گزارشاتی مبنی بر به‌کارگیری سیستم‌های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک در اثرات ضددردی گیاهان دارویی وجود دارد[14].

با توجه به اثرات درمانی این گیاه در درمان درد و استفاده از آن در طب سنتی برای تسکین درد، در این مطالعه ابتدا اثر عصاره هیدروالکلی کاکوتی در درمان درد به‌روش آزمون فرمالین بررسی و سپس این اثر با دیکلوفناک مقایسه شد و در ادامه نقش گیرنده‌های اپیوئیدرژیک بر اثرات ضددردی این گیاه مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی، روی ۷۲سر موش صحرایی نر ویستار با وزن ۲۰±۲۸۰گرم (مرکز تحقیقات حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان؛ ایران) در سال ۱۳۹۲ انجام شد. حیوانات تحت شرایط ۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ساعت تاریکی با دمای محیط ۲۳±۲°C نگهداری شدند. طی مدت نگهداری و انجام آزمایشات، حیوانات با آب و غذای کافی تغذیه شدند. موش‌های صحرایی به ۹ گروه آزمایشی (هر گروه ۸ حیوان) C (کنترل که هیچ ماده‌ای دریافت نکرد)، P (دارونما که آب و الکل دریافت کردند)، PC (کنترل مثبت که ۲۵میلی‌گرم بر کیلوگرم دیکلوفناک دریافت کردند)، K400 (دریافت‌کننده ۴۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاکوتی)، K800 (دریافت‌کننده ۸۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاکوتی)، K1600 (دریافت‌کننده ۱۶۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاکوتی)، DK1600 (دریافت‌کننده همزمان ۰/۴میلی‌گرم بر کیلوگرم دیکلوفناک و دوز ۱۶۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کاکوتی)، N (دریافت‌کننده نالوکسان) و M (دریافت‌کننده مورفین) تقسیم شدند. پروتکل این پژوهش براساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق علوم پزشکی زاهدان به تصویب رسید.

عصاره‌گیری به‌روش سوکسیله و شامل مراحل تهیه و جمع‌آوری گیاه، خشک‌کردن و تهیه عصاره بود. ابتدا برگ و سرشاخه‌های کاکوتی از رشته کوه‌های تفتان در استان سیستان و بلوچستان جمع‌آوری و توسط پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی شناسایی شد. برگ کاکوتی خشک و سپس به‌وسیله آسیاب به‌صورت پودر آماده شد. هر بار ۲۰گرم از پودر حاصله در کیسه‌ای که به‌همین منظور تهیه شده بود ریخته و سپس ۲۲۰میلی‌لیتر الکل ۹۶درجه و ۸۰میلی‌لیتر آب مقطر داخل ارلن دستگاه سوکسیله ریخته شد؛ برای ورود و خروج آب نیز شلنگ‌های مربوطه به جریان آب وصل شدند. سپس، دستگاه به‌مدت ۸-۷ساعت روشن شد تا محلول تهیه‌شده سرد شود. حدود ۲۴ساعت بعد، عصاره آماده‌شده از کاغذ صافی واتمن شماره ۱ (واتمن؛ انگلستان) عبور داده و در بشر ریخته شد. محلول در پلیت‌ها ریخته و به‌مدت ۲۴ساعت در داخل دستگاه فور (رایان‌شیمی پارس؛ ایران) قرار گرفت و سپس باقیمانده از پلیت‌ها جمع‌آوری شد[18].

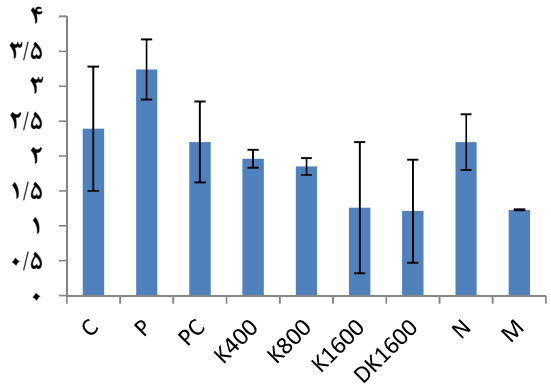
برای بررسی اثرات ضددردی از تست فرمالین استفاده شد[19]. گروه کنترل فقط تست فرمالین را انجام دادند، به گروه پلاسبو آب و الکل به‌عنوان حلال تجویز شد؛ گروه کنترل مثبت ۲۵میلی‌گرم بر کیلوگرم دیکلوفناک (داروپخش؛ ایران) را دریافت کردند؛ گروه‌های عصاره دوزهای ۴۰۰، ۸۰۰ و ۱۶۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم[20] عصاره را دریافت کردند؛ به گروه عصاره و دیکلوفناک، همزمان ۰/۴میلی‌گرم بر کیلوگرم دیکلوفناک (۱۵دقیقه پیش از تزریق فرمالین) و دوز ۱۶۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم (دوز موثر عصاره) عصاره[21] تجویز شد؛ گروه مورفین ۰/۴میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین (فرآورده‌های دارویی و تزریقی ایران؛ ایران) را دریافت و گروه نالوکسان، ۲میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان (سیگما؛ آمریکا) را به‌صورت تزریق درون‌صفاقی[22] به‌عنوان آنتاگونیست سیستم اپیوئیدرژیک ۳۰دقیقه قبل از تزریق موثرترین دوز عصاره دریافت کردند. در تمامی‌گروه‌ها، دریافت دیکلوفناک و عصاره به‌صورت خوراکی انجام گرفت.

۱۵دقیقه پس از هر تجویز خوراکی، حیوانات تحت تزریق فرمالین قرار گرفتند. پس از تزریق فرمالین به کف پای راست حیوانات، حرکات حیوان در دو فاصله زمانی "۵دقیقه اول پس از تزریق" به‌عنوان دوره درد حاد و "از دقیقه ۴۵ تا ۶۰" به‌عنوان دوره درد مزمن ثبت و بررسی شد.

داده‌های جمع‌آوری‌شده در نرم‌افزار SPSS 22 و با استفاده از آزمون‌های تعقیبی توکی برای بررسی اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها و آنالیز واریانس یک‌طرفه برای مقایسه شدت درد در گروه‌های مختلف مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

نمره درد در گروه PC (۲/۲۰±۰/۵۸) نسبت به گروه C (۲/۳۹±۰/۸۹) کاهش معنی‌داری داشت ($p\leq$۰/۰۵) ولی میزان درد در گروه P (۳/۲۴±۰/۴۳) تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشت. میزان درد در گروه‌های K400 (۱/۹۶±۰/۱۳)، K800 (۱/۸۵±۰/۱۲) و K1600 (۱/۲۶±۰/۹۴) نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش نشان داد ($p\leq$۰/۰۵) که حداکثر تاثیر با دریافت دوز ۱۶۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد (نمودار ۱).



نمودار ۱) مقایسه میانگین نمره درد در گروه‌های مورد مطالعه با گروه کنترل با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه

کاهش پاسخ به درد در گروه DK1600 (۱/۲۱±۰/۷۴) نسبت به سایر گروه‌ها بیشتر و معنی‌دار بود ($p\leq$۰/۰۵). پیش‌درمانی با نالوکسان (۲/۲۰±۰/۴۰) به‌عنوان مهارکننده سیستم اپیوئیدی موجب کاهش معنی‌دار اثرات ضددردی عصاره گیاه در مقایسه با

گروه کنترل به‌تنهایی شد ($p\leq ۰/۰۵$). نمره درد در گروه دریافت‌کننده مورفین (۱/۲۳±۰/۰۱) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($p\leq ۰/۰۵$).

بحث

تنوع شرایط جغرافیایی در ایران موجب ایجاد منبعی غنی از تنوع گونه‌ای گیاهی شده است. یکی از این گیاهان کاکوتی است که به خانواده نعنائیان تعلق دارد. در این تحقیق، از تست فرمالین به‌عنوان مدل ایجاد درد در حیوانات استفاده شد. در مطالعه‌ای که توسط *گلشنی* و همکاران روی گیاهی از خانواده نعناعیان به نام بادرشبو (*D. kotschyi*) صورت گرفت مشخص شده است که اثرات ضددردی این گیاه مربوط به ترکیباتی نظیر لیمونن و آلفاتریپنئول است[23]. همچنین، براساس مطالعات *موریرا* و همکاران تریپنئول باعث مهار پتانسیل عمل در عصب سیاتیک رت می‌شود[16]. بررسی روی گیاهی از خانواده نعناعیان به نام مرزه خوزستانی (*Satureja khuzistani*) مشخص کرد که وجود ترکیباتی نظیر کارواکرول، فلاونوئید و استروئید در این خانواده می‌تواند باعث کاهش درد شود[24]. ترکیباتی پولگون، کارواکرول، فلاونوئید، لیمونن و آلفاتریپنئول احتمالا با اثر روی سیستم اپیوئیدی موجب کاهش درد می‌شوند[23].

عصاره آبی- الکلی برگ پونه درد مرحله حاد آزمون فرمالین را در مقایسه با درد مزمن بیشتر کاهش می‌دهد[25]. یکی از ترکیبات عمده و اصلی گیاه کاکوتی ماده‌ای به نام پولگون است[14, 15]، که اثرات ضددردی و ضدالتهابی آن به‌خوبی مشخص شده است؛ به‌طوری که براساس مطالعه *دسوسا* و همکاران، اثرات ضددردی ناشی از پولگون و لیمونن موجود در عصاره گیاهی هیبرید از خانواده نعناعیان (Mentha × villosa) بسیار بیشتر از اثرات مونوترپن‌های موجود در آن در تست فرمالین است[14]. علاوه بر این *یائو* و *شیو* نشان داده‌اند که التهاب چشم ناشی از پروتئین لنز به‌طور معنی‌داری به‌وسیله تجویز موضعی و تدریجی پولگون به‌عنوان یک ترکیب گیاهی کاهش می‌یابد[15].

گفته می‌شود که پولگون موجود در گیاه پونه سبب شل‌شدن عضلات صاف نای و مثانه شده و این گیاه دارای خاصیت ضداسپاسم است[26]. در مطالعه‌ای که توسط *آلپوسی* صورت گرفته است اثرات آنتی‌اکسیداتیو و آنتی‌ژنوتوکسیک عصاره متانولی گیاه پونه بر لنفوسیت‌های انسان نشان داده شده است[27]. سرشاخه گلدار گیاه پونه به‌طور سنتی به‌دلیل خواص ضدعفونی‌کننده آن برای درمان بیماری‌های عفونی استفاده می‌شود[28]. سرشاخه گلدار گیاه پونه ایرانی دارای اثرات ضدباکتریایی است که می‌توان از آن برای مبارزه با میکروارگانیسم‌ها در انسان نیز استفاده نمود[29]. *کامکار* و همکاران نیز نشان داده‌اند که عصاره‌های پونه دارای اثر آنتی‌اکسیدانی قوی هستند و می‌توانند پس از آزمایش‌های تکمیلی در سامانه غذایی به کار روند[30].

مکانیسم اثر دیکلوفناک، مهار آنزیم سیکلواکسیژناز است. این آنزیم مسئول تولید موادی به نام پروستاگلاندین است. پروستاگلاندین‌ها موجب بروز التهاب و درد می‌شوند. با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز تولید پروستاگلاندین کم شده و در نتیجه درد و تورم کاهش می‌یابد. در مورد اثرات ضددردی گیاه کاکوتی می‌توان این‌گونه توجیه کرد که در عصاره آبی- الکلی گیاه کاکوتی ترکیباتی نظیر فلاونوئیدها وجود دارد که نظیر دیکلوفناک از طریق مهار بیان آنزیم سیکلواکسیژناز[31] و همچنین مهار آزادسازی پروستاگلاندین و سایر واسطه‌های دخیل در تست فرمالین سبب کاهش درد ناشی از فرمالین می‌شود.

در خاتمه شاید بتوان این چنین عنوان کرد که ترکیبات موجود در گیاه کاکوتی ممکن است از یک طرف با جلوگیری از سنتز پروستاگلاندین‌ها و از طرف دیگر با اثر روی سیستم اپیوئیدی موجب کاهش درد شوند و برای مشخص‌شدن مکانیسم دقیق اثرات ضددردی این گیاه انجام تحقیقات بعدی ضروری به‌نظر می‌رسد.

در این پژوهش با استفاده از تست فرمالین مشخص شد که گیاه کاکوتی موجب کاهش درد می‌شود و احتمالا این اثر خود را از طریق ترکیباتی از قبیل لیمونن و به‌ویژه پولگون اعمال می‌کند. با توجه به اینکه بخش عمده‌ای از اثرات ضددردی مرکزی و محیطی اپیوئیدی توسط گیرنده‌های μ اعمال می‌شود[32]، پیش‌درمانی با نالوکسان به‌عنوان آنتاگونیست این گیرنده اثرات ضددردی عصاره را تا حدودی منعکس می‌کند. همچنین، مشاهده شده که ترکیبات مخدر به‌عنوان ضددردهای دارای تاثیر مرکزی[33] درد را به‌خوبی کنترل می‌کنند، لذا ممکن است که بخشی از اثر ضددردی عصاره ناشی از اعمال اثری مشابه سیستم اپیوئیدی باشد[34].

محدودیت قابل ذکری برای این مطالعه وجود نداشت. پیشنهاد می‌شود در مراحل بعدی شناسایی دقیق و کامل ترکیبات موجود در کاکوتی که موجب القای اثر ضددردی می‌شود مد نظر قرار گیرد. همچنین می‌توان این مطالعه را در حیوانات ماده و بررسی تاثیر جنسیت بر اعمال اثرات ضددردی نیز انجام داد.

نتیجه‌گیری

کاکوتی موجب کاهش درد می‌شود و احتمالاً این اثر خود را از طریق ترکیباتی از قبیل لیمونن و به‌ویژه پولگون اعمال می‌کند.

تشکر و قدردانی: این مطالعه به‌صورت طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی جهاد دانشگاهی واحد سیستان و بلوچستان و توسط حوزه معاونت پژوهشی جهاد دانشگاهی زاهدان و با همکاری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان انجام شد. بدین‌وسیله مراتب تشکر و قدردانی اعلام می‌شود.

تاییدیه اخلاقی: پروتکل این پژوهش براساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید.

تعارض منافع: موردی توسط نویسندگان اعلام نشده است.

منابع مالی: منابع مالی این طرح توسط جهاد دانشگاهی واحد سیستان و بلوچستان تامین شده است.

منابع

1- Nasri S, Hosseini SY, Sahraei H, Zardouz H. Inhibition of pain and inflamation induced by formalin in male mice by ethanolic extract of saffron (crocus sativus) and its constituents; crocin and safranal. Kowsar Med J. 2011;15(4):189-95.

2- Abdollahi M, Karimpour H, Monsef-Esfehani HR. Antinociceptive effects of Teucrium polium L total extract and essential oil in mouse writhing test. Pharmacol Res. 2003;48(1):31-5.

3- Bartok RE, Craft RM. Sex differences in opioid antinociception. J pharmacol EXP Ther. 1997;282(2):769-78.

4- Cashman JN. The mechanism of action of NSAIDS in analgesia. Drugs. 1996;52 Suppl 5:13-23.

5- Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors . Ann Rev Biochem. 2004;73:953-90.

6- Konyalioglu S, Qzturk B, Elgin MG. Comparison of chemical compositions and antioxidant activities of the essential oils of two Ziziphora taxa from Anatolia. Pharm Biol. 2006;44(2):121-6.

7- Naghibi F, Mosaddegh M, Mohammadi Motamed S, Ghorbani A. Labiatae family in folk medicine in Iran from ethnobotany to pharmacology. Iran J Pharm Res. 2005;4(2):63-79.

8- Zarabi M. Pharmacognosical evaluation of Ziziphora. [Dissertation.] Tehran: University of Tehran; 2000.

9- Economou KD, Oreopoulou V, Thompoulos CD. Antioxidant activity of some plant extracts of the family labiatae. J Am chem Soc. 1991;68(2):109-13.

10- Sonboli A, Mirjalili MH, Hadian J, Ebrahimi SN, Yousefzadi M. Antibacterial activity and composition of the essential oil of Ziziphora clinopodioides subsp. bungeana (Juz.) Rech. f. from Iran. Z Naturforsch C. 2006;61(9-10):677-80.

11- Salehi P, Sonboli A, Eftekhar F, Nejad-Ebrahimi S, Yousefzadi M. Essential oil composition, antibacterial and antioxidant activity of the oil and various extracts of Ziziphora clinopodioides subsp. rigida (BOISS.) RECH. f. from Iran. Biol Pharm Bull. 2005;28(10):1892-6.

12- Ozturk S, Ercili S. Antibacterial activity and chemical constitutions of Ziziphora clinopodioides. Food Control. 2007;18(5):535-40.

13- Hejazian SH. Analgesic effect of essential oil from Carum copticum in mice. World J Med Sci. 2006;1(2):95-9.

14- de Sousa DP, Júnior EV, Oliveira FS, de Almeida RN, Nunes XP, Barbosa-Filho JM. Antinociceptive activity of structural analogues of rotundifolone: structure-activity relationship. Z Naturforsch C. 2007;62(1-2):39-42.

15- Yao QS, Chiou GC. Inhibition of crystallins-induced inflammation in rabbit eyes with five phytogenic compounds. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1993;14(1):13-7.

16- Moreira MR, Cruz GM, Lopes MS, Albuquerque AA, Leal-cardoso JH. Effect of terpineol on the compound action potential of the rat sciatic. Braz J Med Biol Res. 2001;34(10):1337-40.

17- Leach MJ, Marden CM, Miller AA. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. Epilepsia. 1986;27(5):490-7.

18- Ghahhari J, Vaezi G, Shariatifar N, Zendehdel KhM. The study of hydroalcholic extract of Ziziphora Tenuior on visceral pain with writhing test in mice. Q Horizon Med Sci. 2009;15(2)24-9.

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(2):161-74.

20- Toker G, Küpeli E, Memisoğlu M, Yesilada E. Flavonoids with antinociceptive and anti-inflammatory activities from the leaves of Tilia argentea (silver linden). J Ethnopharmacol. 2004;95(2-3):393-7.

21- Jonsson T, Christensen CB, Jordening H, Frølund C. The bioavailability of rectally administered morphine. Pharmacol Toxicol. 1988;62(4):203-5.

22- Zendedel M, Babapour V. Study of antinociceptive effects of Ziziphora Tenuior and its hnterference on opioidergic and serotonergic systems. J Vet Res. 2010;65(1):57-60.

23- Golshani S, Karamkhani F, Monsef Esfehani HR, Abdollahi M. Antinociceptive effects of the essential oil of Dracocephalum kotschyi in the mouse writhing test. J Pharm Sci. 2004;7(1):76-9.

24- Amanlou M, Dadkhah F, Salehnia A, Farsam H, Dehpour AR. An anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of hydroalcoholic extract of Satureja khuzistanica Jamzad extract. J Pharm Pharm Sci. 2005;8(1):102-6.

25- Ghafari H1, Yasa N, Mohammadirad A, Dehghan G, Zamani MJ, Nikfar S, Khorasani R, Minaie B, Abdollahi M. Protection by Ziziphora clinopoides of acetic acid-induced toxic bowel inflammation through reduction of cellular lipid peroxidation and myeloperoxidase activity. Hum Exp Toxicol. 2006;25(6):325-32.

26- Soares PM, de Freitas Pires A, de Souza EP, Assreuy AM, Criddle DN. Relaxant effects of the essential oil of Mentha pulegium L. in rat isolated trachea and urinary bladder. J Pharm Pharmacol. 2012;64(12):1777-84

27- Alpsoy L, Sahin H, Karaman S. Anti-oxidative and anti-genotoxic effects of methanolic extract of Mentha pulegium on human lymphocyte culture. Toxicol Ind Health. 2011;27(7):647-54.

28- Mahboubi M1, Haghi G. Antimicrobial activity and chemical composition of Mentha pulegium L. essential oil. J Ethnopharmacol. 2008;119(2):325-7.

29- Jazani NH, Ghasemnejad-Berenji H, Sadegpoor S. Antibacterial effects of Iranian Mentha pulegium essential oil on isolates of Klebsiella sp. Pakistan J Biol Sci. 2009;12(2):183-5.

30- Kamkar A, Javan AJ, Asadi F, Kamalinejad M. The antioxidative effect of Iranian Mentha pulegium extracts and essential oil in sunflower oil. Food Chem Toxicol. 2010;48(7):1796-800.

31- Akhavanakbari G1, Entezariasl M, Isazadehfar K, Kahnamoyiagdam F. The effects of indomethacin, diclofenac, and acetaminophen suppository on pain and opioids consumption after cesarean section. Perspect Clin Res. 2013;4(2):136-41.

32- Lograsso M, Nedeson R, and Goodchild CS. The spinal Antinociceptive effect of cholinergic drugs in rats: Receptor subtype specificity hn different nociceptive test . BMC pharmacol. 2002;19;2:20.

33- Lees G, Leach MJ. Studies on the mechanism of action of the novel anticonvulsant lamotrigine (Lamictal) using primary neurological cultures from rat cortex. Brain Res. 1993;612(1-2):190-9.

34- Taherian A, Rashidi Pour A, Arefi M, Vafaei A, Emami Abarghoei M, Sadeghi H, et al. Assessment of hydroalcoholic extract of Thymus Vulgaris on neurogenic and inflammatory pain in mice. J Babol Univ Med Sci. 2005;7(2):24-9.