

بررسی اثر ضددردی مصرف خوراکی و مزمن میوه فلفل در مدل تجربی بیماری دیابت در موش صحرائی

مهرداد روغنی^۱، توراندخت بلوچ نژاد مجرد^۲، فرشاد روغنی دهکردی^۳، قربانعلی رحیمیان^{***}

چکیده

هدف: هیپرآلزی یکی از علائم بارز نوروپاتی ناشی از دیابت قندی محسوب می‌شود که بر کیفیت زندگی افراد مبتلا تأثیر دارد. با توجه به وجود شواهد تحقیقاتی مبنی بر اثر ضد دیابتی و ضد درد میوه گیاه فلفل، در این بررسی اثر ضد درد تجویز خوراکی فلفل در موش‌های صحرائی نر مبتلا به دیابت قندی القاء شده توسط استرپتوزوتوسین در مراحل حاد و مزمن در آزمون فرمالین مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۴۸ موش صحرائی نژاد ویستار به طور تصادفی به ۶ گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با فلفل، کنترل دریافت کننده سدیم سالیسیلات، دیابتی، دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات (کنترل مثبت). و دیابتی تیمار شده با فلفل تقسیم بندی شدند.

یافته‌ها: نمرات درد در موش‌های دیابتی پس از گذشت یک ماه در دو فاز حاد و مزمن به دنبال تجویز کف پایی فرمالین بیشتر از موش‌های کنترل بود. درمان با فلفل به مدت یک ماه موجب کاهش معنادار در نمرات درد در یک ساعت در مقایسه با گروه دیابتی در مراحل حاد و مزمن آزمایش شد. ضمناً با تجویز سدیم سالیسیلات به موش‌های کنترل و دیابتی، کاهش معنادار در نمره درد فقط در مرحله مزمن (دوم) آزمون فرمالین وجود داشت. از طرف دیگر کاهش معنادار در نمرات درد در گروه کنترل تیمار شده با فلفل در مقایسه با گروه کنترل نیز در هر دو فاز حاد و مزمن آزمون فرمالین مشاهده گردید. ضمناً مصرف فلفل تأثیری بر قند خون موشها نداشته است.

نتیجه‌گیری: تجویز خوراکی میوه گیاه فلفل به مدت یک ماه موجب کاهش چشمگیر میزان احساس درد در مدل تجربی دیابت قندی القاء شده توسط استرپتوزوتوسین می‌گردد و این موضوع نیاز به بررسی بیشتر در بیماران دیابتی خواهد داشت.

کلید واژگان: فلفل، دیابت قندی، درد، آزمون فرمالین، موش صحرائی.

مقدمه

هیپراسمولار و با یک اختلال متابولیک مزمن و عوارض نامطلوب در دراز مدت نظیر رتینوپاتی، گرفتاری عروق کلیوی، نوروپاتی، ضایعات پوستی، اختلالات سیستم قلب و گردش خون همراه می‌باشد (۲).

درد ناشی از نوروپاتی اعصاب محیطی^۱ یکی از شکایات مهم بالینی افراد مبتلا به دیابت قندی محسوب می‌شود و کیفیت زندگی این افراد را تحت تأثیر قرار

بیماری دیابت قندی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم غدد درون‌ریز بدن محسوب می‌شود که بر اساس پیش بینی به عمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت (۱).

کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری با عوارض متابولیکی حاد نظیر کتواسیدوز و اغمای

*استادیار گروه فیزیولوژی - دانشگاه شاهدتهران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی

**دانشیارگروه فیزیولوژی - دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران

***استادیار گروه داخلی - دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

۱- نویسنده مسئول

است (۱۲). بر اساس مدارک موجود، مصرف گیاه فلفل یا ماده مؤثر آن ممکن است در درمان برخی از حالات دردزای مرتبط با دیابت قندی و یا استئوآرتریت کاربرد داشته باشد (۱۳)؛ از این رو در این تحقیق اثر ضد دردی تجویز خوراکی میوه گیاه فلفل^۲ در مدل تجربی دیابت قندی ناشی از داروی استرپتوزوتوسین در موش صحرایی نر به کمک آزمون فرمالین به روش استاندارد مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

در این تحقیق تجربی از ۴۸ موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) که در محدوده وزنی 230 ± 35 گرم قرار داشتند، استفاده شد. تمام موشها در آزمایشگاه حیوانات در دمای 2 ± 21 درجه سانتی گراد در گروه‌های ۴-۳ تایی در هر قفس قرار داده شدند. ضمناً حیوانات آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای فشرده مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس) و یا غذای مخلوط شده با پودر میوه گیاه فلفل به نسبت مورد نظر به مدت یک ماه دسترسی داشتند. به منظور ایجاد حالت سازش با محیط، تمامی آزمایشات پس از گذشت حداقل دو هفته پس از استقرار حیوانات در خانه حیوانات به انجام شدند.

پس از خریداری فلفل در اوایل مرداد ماه و تأیید علمی آن، میوه‌های سالم، سبز و تازه آن جدا و شسته شده و پس از برش زدن به قطعات کوچک، در درجه حرارت اتاق در سایه خشک گردیدند. پس از آسیاب نمودن، پودر بدست آمده با نسبت ۱/۱۵ با غذای پودر شده و استاندارد موش مخلوط و مجدداً غذای مصرفی تولید گردید (۱۴).

در این بررسی از آن دسته موش‌های صحرایی نر استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه داری میزان گلوکز سرم آنها پائین تر از حد ۲۵۰

می‌دهد؛ بنابراین تعدیل درد در این افراد از اهمیت زیادی برخوردار است (۳ و ۴).

نتایج برخی تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که قند خون بالا^۱ با اعمال اثرات توکسیک روی سیستم عصبی محیطی یکی از علل بروز نوروپاتی دردناک می‌باشد. علاوه بر این هیپر گلیسمی با تغییر دادن عملکرد بافت‌های عمومی بدن موجب یکسری تغییرات خاص شیمیایی در بدن می‌گردد که خود می‌تواند موجب بروز نوروپاتی شود (۵). بر خلاف شواهد موجود، نتایج برخی پژوهش‌های دیگر نشان می‌دهد که هیپرگلیسمی تأثیری در تغییر آستانه درد ندارد (۶).

با توجه به این که تاکنون 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 نمی‌شود؛ 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 می‌باشند (۷). در این زمینه نتایج برخی مطالعات نشان داده است که مصرف فلفل توسط موش‌های صحرایی باردار سبب کاهش پاسخ ناشی از محرک حرارتی دردناک در نوزادان آنها می‌گردد (۸). به علاوه تجویز موضعی پوستی ماده تند و مؤثر فلفل (کاپسایسین) در کلینیک موجب کاهش خارش و درد در بیماری pruritus گردیده است (۹).

از طرف دیگر، شواهدی مبنی بر اثر بخشی فلفل در کاهش علائم دیس پپسی یافت می‌شود (۱۰). همچنین اثرات سودمند کاپسایسین در کاهش فعالیت نورون‌های عقده عصب سه قلو از نظر تخفیف انتقال اطلاعات درد ناحیه صورت از طریق یک مکانیسم وابسته به کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ مورد تأیید قرار گرفته است (۱۱). در این ارتباط اثر آنالژزیک کاپسایسین در درمان نورالژی ایدئوپاتییک عصب سه قلو نیز مورد تحقیق قرار گرفته

2- Capsicum frutescens

1- Hyperglycemia

۱- پای حیوان با محفظه تماس داشته ولی حیوان وزن بدن خود را بیشتر روی پای سالم خود می‌اندازد،
 ۲- حیوان پنجه دردناک را کاملاً از سطح محفظه بلند می‌نماید،
 ۳- حیوان پنجه تزریق شده را از شدت درد می‌لیسد، گاز می‌گیرد یا به شدت تکان می‌دهد.

ثبت پاسخ‌های رفتاری بلافاصله پس از تزریق فرمالین آغاز و تا دقیقه ۶۰ ادامه می‌یافت. در این ارتباط پاسخ در هر ۱۵ ثانیه ثبت و به عنوان شاخصی از میزان درد در آزمون فرمالین در نظر گرفته می‌شد. با استفاده از این روش اعداد ۰ تا ۳ برای امتیاز درد در زمان‌های مختلف بدست می‌آید. میانگین درد در ۱۰ دقیقه اول بعد از تزریق فرمالین به عنوان مرحله اول یا حاد و در دقایق ۱۶ تا ۶۰ به عنوان مرحله دوم یا مزمن در نظر گرفته شد. برای کاهش دادن میزان احساس درد در هنگام خونگیری، تمامی نمونه‌ها توسط اثر به طور نسبی بیهوش گردیدند. آنالیز توصیفی داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد میانگین بیان شد. برای آنالیز تحلیلی از آزمون‌های تی زوج^۱ و آنالیز واریانس یک طرفه^۳ استفاده شد. مقدار $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در بررسی حاضر، وزن موش‌ها در هفته قبل از بررسی و در هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی اندازه‌گیری شد (جدول ۱). با توجه به جدول و رابطه مشخص شد که ۲-۳ روز قبل از شروع آزمایشات (هفته قبل از بررسی) هیچ گونه تفاوت معناداری بین گروه‌ها یافت نمی‌شود. به علاوه، در موش‌های دیابتی تیمار نشده، یک کاهش معنی‌دار در وزن در هفته دوم ($p < 0/05$) و هفته چهارم ($p < 0/01$) نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید.

میلی گرم در دسی لیتر بود. موش‌ها به طور کاملاً تصادفی به ۶ گروه یکسان از نظر تعداد شامل گروه کنترل، گروه کنترل دریافت کننده فلفل، گروه کنترل دریافت کننده سدیم سالیسیلات، گروه دیابتی، گروه دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات (کنترل مثبت) و گروه دیابتی دریافت کننده فلفل تقسیم شدند.

گروه کنترل و دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات پس از گذشت مدت آزمایش، سدیم سالیسیلات را به میزان ۲۰۰ میلی گرم در کیلوگرم به طور داخل صفاقی یک ساعت قبل از انجام بررسی دریافت نمود (۱۵). برای دیابتی نمودن حیوانات از داروی استرپتوزوتوسین به صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان ۶۰ میلی گرم در کیلوگرم حل شده در محلول کلرور سدیم ۹ در ۱۰۰ استفاده گردید (۱۶). حجم تزریق محلول به حیوانات در هر گروه ۰/۵ میلی‌لیتر بود. پس از گذشت یک ماه، آزمون فرمالین بر روی تمام موش‌ها انجام گرفت. 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 اسپکتروفتومتر قبل از انجام کار و در هفته‌های دوم و چهارم به انجام رسید.

برای این آزمون از روش متداول^۱ استفاده گردید (۱۵). بدین ترتیب که حیوان در یک محفظه از جنس پلکسی گلاس (۴۰ × ۴۰ × ۴۰ سانتیمتر) در تحت شرایط آرام قرار می‌گرفتند و پس از گذشت یک ساعت، ۵۰ میکرولیتر از محلول فرمالین ۲/۵ درصد به صورت زیر جلدی به کف پای حیوان تزریق می‌شد. سپس و شدت درد حیوان بر اساس تقسیم‌بندی زیر به چهار درجه تفکیک گردید:

۰ - حیوان بدون توجه به پای تزریق شده می‌نشیند و یا راه می‌رود،

2- Paired t - test
 3- One - way ANOVA

1- Dubuisson and Dennis

حاد و مزمن در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. تزریق کف پایی فرمالین یک پاسخ بارز دو فازی را در تمام گروه‌ها ایجاد نمود. هیپرآلرژی القا شده بر اثر فرمالین در موش‌های دیابتی درمان نشده در هر دو فاز آزمون فرمالین بیشتر از گروه کنترل بود ($p < 0/05$). همچنین تجویز سدیم سالیسیلات به موش‌های گروه کنترل و دیابتی موجب کاهش معنادار نمره درد در فاز دوم آزمون فرمالین در مقایسه با گروه‌های کنترل ($p < 0/05$) و دیابتی ($p < 0/01$) گردید.

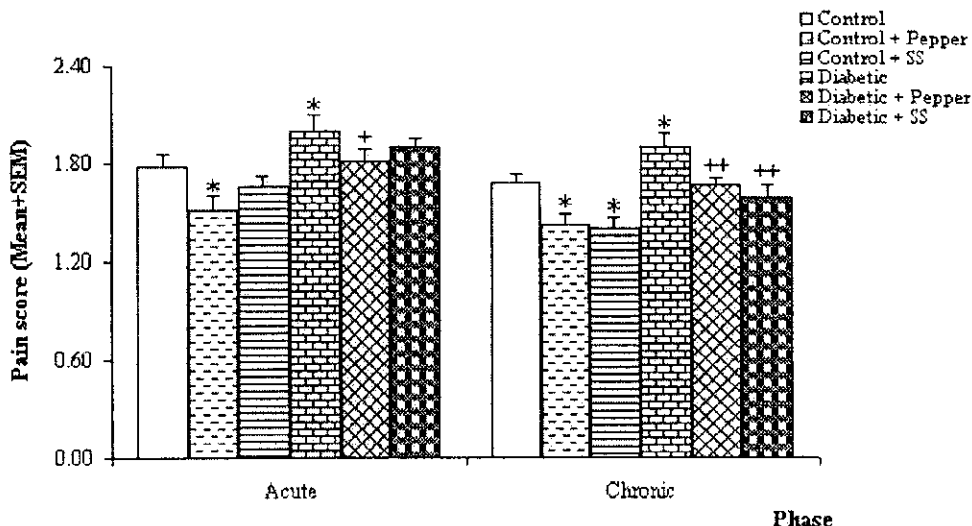
اختلاف معناداری بین دو گروه دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات و میوه فلفل مشاهده نگردید. از طرف دیگر، تجویز خوراکی فلفل به مدت یک ماه به موش‌های کنترل و دیابتی شده به ترتیب موجب کاهش در نمرات درد در هر دو فاز آزمون فرمالین در مقایسه با گروه کنترل و دیابتی درمان نشده به میزان ۱۴/۶ درصد ($p < 0/05$) و ۱۵/۴۷ درصد ($p < 0/05$) برای گروه کنترل تیمار شده و به میزان ۹/۴۵ درصد ($p < 0/05$) و ۱۲/۱ درصد ($p < 0/05$) برای گروه دیابتی تیمار شده گردید.

در مورد گروه کنترل نیز افزایش وزن در هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی نسبت به هفته قبل از بررسی مشاهده گردید. موش‌های دیابتی تحت تیمار با فلفل نیز مشابه گروه دیابتی درمان نشده کاهش وزن را در هفته‌های دوم و چهارم در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند؛ هر چند که این کاهش از نظر آماری معنادار نبود. در این بررسی، میزان گلوکز سرم نیز در هفته قبل از بررسی و در هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی تعیین شد (جدول ۱). در این رابطه مشخص شد که در هفته قبل از بررسی تفاوت معناداری بین گروه‌ها یافت نمی‌شود. همچنین در موش‌های دیابتی درمان نشده، افزایش معنادار سطح گلوکز در هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید. ($p < 0/001$) به علاوه تیمار گروه کنترل با فلفل هیچ گونه تغییر معناداری را در سطح گلوکز در هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نمود. شکل ۱ نتایج حاصله از آزمون فرمالین را در دو فاز

جدول ۱: اثر تجویز خوراکی میوه گیاه فلفل بر میزان وزن و گلوکز سرم در موش‌های صحرایی در گروه‌های کنترل و دیابتی شده

گروه	گلوکز سرم (میلی گرم در دسی لیتر)			وزن بدن (گرم)		
	هفته ۰	هفته ۲	هفته ۴	هفته ۰	هفته ۲	هفته ۴
کنترل	۱۳۱/۵ ± ۱۳/۰۵	۱۲۶/۷ ± ۱۱/۰۸	۱۲۳/۴ ± ۹/۷	۲۳۸/۱ ± ۴/۲	۲۵۱/۵۲ ± ۷/۳	۲۷۶/۵ ± ۵/۹
کنترل و فلفل	۱۶۹/۵ ± ۲۵/۲	۱۲۷/۸۸ ± ۹/۲۹	۱۱۸/۵ ± ۱۱/۷	۲۵۵/۲ ± ۷/۵۳	۲۵۹/۵ ± ۱۰/۸	۲۶۶/۳ ± ۵/۷
دیابتی	۱۱۸/۹ ± ۶/۸	۴۰۹/۴ ± ۸/۴۲***	۴۰۱/۳ ± ۸/۴***	۲۴۱/۷ ± ۵/۴	۲۱۱/۳ ± ۷/۲*	۱۹۰/۷ ± ۶/۷**
دیابتی و فلفل	۱۳۴/۸ ± ۱۰/۱	۲۸۷/۲ ± ۲۳/۵**	۳۶۶/۷ ± ۲۷/۸***	۲۶۰/۶ ± ۸/۳	۲۳۷/۶ ± ۹/۶	۲۳۵ ± ۱۱/۳۲

(در مقایسه با گروه کنترل) $p < 0.05$ * $P < 0.01$, *** $p < 0.001$



شکل ۱: اثر تجویز خوراکی میوه گیاه فلفل مخلوط شده با غذای استاندارد موش (به نسبت ۱/۱۵) بر میزان احساس درد در آزمون فرمالین در موش‌های دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین ۶۰ میلی گرم در کیلوگرم پس از گذشت یک ماه در دو مرحله حاد و مزمن

* $p < 0.05$ (در مقایسه با گروه کنترل)

+ $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$ (در مقایسه با گروه دیابتی)

(۱۷). به علاوه وجود حالت دیابت پردازش سیگنال‌های درد را در ناحیه نخاع تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۶ و ۱۷). از سویی 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 و آلودینی^۱ در کوتاه مدت (۲-۱) به خوبی مشاهده می‌شود (۱۸). با توجه با این که در فاز مزمن آزمون فرمالین در موجودات طبیعی و دیابتی شده مکانیسم‌های محیطی و در فاز حاد آن مکانیسم‌های مرکزی دخالت دارند (۱۹ و ۲۰) و همچنین 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 می‌کند که این یافته در تحقیق حاضر نیز بدست آمد.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج بررسی حاضر نشان داد که تجویز خوراکی میوه گیاه فلفل یک اثر آنالژزیک معنی دار در موش‌های گروه کنترل و دیابتی تحت تیمار در آزمون فرمالین اعمال می‌نماید. نتایج مطالعات 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 می‌دهند که خود دلالت بر وجود مکانیسم‌های غیر طبیعی و متعدد در پردازش سیگنال‌های محیطی درد دارد (۱۶). قبلاً وجود هیپرآلژزی^۱ مکانیکی به عنوان اولین نشانگان نوروپاتی دیابتیک به اثبات رسیده است که علت آن تا حدودی به اثرات سمی مقادیر بالای گلوکز بر سیستم عصبی محیطی و فعال شدن مسیرهای بیوشیمیایی آلدوز ردوکتاز و الکل‌های با چند گروه هیدروکسیل نسبت داده شده است

1- Hyperalgesia
2- Allodynia

آنالژیک را در دو حالت طبیعی و دیابت اعمال نماید (۱۱). از سوی دیگر فلفل و مواد مؤثر آن می‌توانند با غیر حساس نمودن^۲ فیبرهای عصبی C - که عمدتاً اطلاعات مربوط به درد مزمن و آهسته را به نخاع و مغز مخابره می‌نمایند - موجب کاهش احساس درد در برخی موارد پاتولوژیک نظیر دیس‌پسی عملکردی معده^۳ و درد نوروپاتیک ناشی از دیابت قندی گردند (۲۱).

به طور خلاصه، تجویز خوراکی میوه گیاه فلفل به مدت یک ماه در موش‌های صحرایی دیابتی شده موجب تخفیف معنی دار هیپرآلژزی ناشی از دیابت قندی به ویژه در فاز مزمن آزمون فرمالین می‌گردد.

قدردانی و تشکر

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

نتایج بدست آمده در این بررسی نشان داد که مصرف خوراکی فلفل به مدت یک ماه موجب کاهش معنادار پاسخ درد در هر دو فاز آزمون فرمالین می‌گردد. در این رابطه، نتایج تحقیقات قبلی نشان داده است که استفاده از کاپسایسین در کوتاه مدت موجب تحریک انتخابی نورون‌های مرتبط با فیبرهای عصبی اوران غیر میلین دار C می‌شود که بدین ترتیب موجب آزاد شدن ماده P^۱ می‌گردد و این خود احساس درد را ایجاد می‌نماید. از طرف دیگر تجویز دراز مدت آن به طور قابل برگشتی موجب تهی شدن ذخائر این ماده میانجی و احتمالاً سایر مواد میانجی مرتبط با انتقال اطلاعات درد از پایانه‌های اعصاب حسی می‌گردد. بدین ترتیب میزان انتقال اطلاعات حیاتی درد به مراکز بالاتر در سیستم عصبی مرکزی کاهش می‌یابد (۱۳).

همچنین کاپسایسین موجود در فلفل می‌تواند از طریق کاهش دادن حساسیت گیرنده‌های اختصاصی خود و تغییر دادن فعالیت کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ اثرات

منابع

- 1-American Diabetes Association: Clinical practice recommendation: screening for diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:22-4.
- 2-Gleckman R, Mory J. Diabetes-related foot infection of Contemporary. *Internal Med* 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;47:123-8.
- 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: 174-83.
- 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: 1253-9.
- 7- Nakamura-Craig M, Follenfant RL. 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;63:33-7.
- 8- Pellicer F, Picazo O, Leon-Olea M. Effect of red peppers (*Capsicum frutescens*) intake during gestation on thermnociceptive response of rat offspring. *Behav Brain Res* 2001; 119:179-83.
- 9- Reimann S, Luger T, Metz D. Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain. *Hautarzt* 2000;51:164-72.
- 10- Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, Miglioli M. The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1075-82.
- 11- Liu L, Oortgiesen M, Li L, Simon SA. Capsaicin inhibits activation of voltage-gated sodium currents in capsaicin-sensitive trigeminal ganglion neurons. *J Neurophysiol* 2001;85:745-58.
- 12- Fusco BM, Alessandri M. Analgesic effect of capsaicin in idiopathic trigeminal neuralgia. *Anesth Analg* 1992;74:375-7.
- 13- Rains C, Bryson HM. Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging* 1995;7:317-28.

- 14- 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.
- 15- 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;4:161-74.
- 16- Cesena RM, Calcutt NA. Gabapentin prevents hyperalgesia during the formalin test in diabetic rats. *Neurosci Lett* 1999;262:101-4.
- 17- Calcutt NA. Potential mechanisms of neuropathic pain in diabetes. *Int Rev Neurobiol* 2002;50:205-28.
- 18- 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;13:163-9.
- 19- Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain* 1989;38:347-52.
- 20- Rosland JH, Tjolsen A, Maehle B, Hole K. The formalin test in mice-effect of formalin concentration. *Pain* 1990;42:235-42.
- 21- Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, Miglioli M. The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1075-82.