

نقش کپسانتین فلفل قرمز در بی‌دردی و رفتار پرشی ناشی از نالوکسان در موش‌های وابسته به مرفین

دکتر علی اکبر مقدم نیا* دکتر سارا ماجدی**

Role of capsanthin on analgesia and jumping induced naloxone in morphine dependent mice

A.A Moghadamnia

S. Majedi

☐ Abstract

Background : Red pepper is frequently used as a therapeutic agent in traditional medicine.

Objective : To study the analgesic effect of capsanthin and its effect on morphine dependent mice.

Methods : Analgesia was measured by tail-flick test. The degree of dependence on morphine was determined by the number of jumpings, five minutes after the induction of naloxone.

Findings : Capsanthin (25, 50, 75 mg/kg) with morphine (10 mg/kg) had significant analgesic effect compared with morphine alone. Morphine dependent mice which received capsanthin differed in jumping rate compared with the control group. Jumping latency time increased significantly in capsanthin groups (particularly in 50, 75 mg/kg).

Conclusion : Capsanthin together with morphine has significant analgesia effects in comparison with morphine alone.

Keywords : Red Pepper, Capsanthin, Morphine, Dependence, Analgesia

☐ چکیده

زمینه : فلفل قرمز از قدیم به عنوان مسکن درد مورد استفاده قرار گرفته است و کپسانتین یکی از مواد موجود در فلفل قرمز است.

هدف : مطالعه به منظور شناسایی اثر بی‌دردی کپسانتین و نیز نقش آن در رفتار پرشی ناشی از نالوکسان در موش‌های وابسته به مرفین انجام شد.

مواد و روش‌ها : برای اندازه‌گیری درد در موش‌های سوری از تست *tail-flick* و برای ایجاد وابستگی، از مرفین استفاده شد. شدت وابستگی از روی شمارش تعداد پرش‌ها ۵ دقیقه پس از تزریق نالوکسان اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها : مقادیر ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کپسانتین به همراه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین افزایش بی‌دردی قابل مقایسه‌ای با نتایج حاصل از مرفین به تنهایی نشان داد و کپسانتین به تنهایی مؤثر نبود. تعداد پرش‌ها در موش‌های هر سه گروه کپسانتین نسبت به موش‌های گروه شاهد کاهش قابل توجهی نشان داد. موش‌های گروه کپسانتین، زمان تأخیر بیشتری در بروز پرش نسبت به گروه شاهد نشان دادند که این تفاوت در مقادیر ۷۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری : کپسانتین به همراه مرفین اثر بی‌دردی قابل توجهی دارد و در تعبیر شدت وابستگی موش‌ها به مرفین نیز مؤثر است.

کلیدواژه‌ها : فلفل قرمز - کپسانتین - مرفین - بی‌دردی

□ مقدمه :

قدمت استفاده از گیاهان دارویی در مصر، هند، چین و ایران از سایر کشورها بیشتر است و کشورهای آسیای شرقی و مناطق بین‌النهرین در درمان بیماری‌ها با گیاهان دارویی سابقه غنی‌تری دارند.^(۴) فلفل قرمز گیاهی است که ابن سینا در کتاب قانون خود از آن به عنوان محرک دستگاه گوارش و برطرف‌کننده سردرد یاد می‌کند.^(۳) نام علمی فلفل قرمز یا فلفل احمر *Capsicum annuum* است که میوه تازه آن تقریباً عاری از بو و دارای طعم تند ملایم است؛ ولی اگر رسیده شود طعمی بسیار تند و غیرقابل تحمل پیدا می‌کند.^(۲) طعم تند میوه این گیاه مربوط به ماده‌ای به نام کپسایسین (*Capsaicin*) است. این ماده در مواردی چون دردهای ناشی از استئوآرتریت و آرتریت روماتوئید نوروپاتی دیابتیک، سردردهای خوشه‌ای، اختلال افزایش حساسیت مجرای تحتانی ادراری و انواع نورالژی اثر تسکینی دارد.^(۷ و ۲۳ و ۲۶ و ۲۸)

به نظر می‌رسد استفاده از آن در بعضی از بیماری‌ها مثل آسم، بی‌اختیاری ادراری، بیماری‌های عفونی، روده‌ای، آرتریت و پسوریازیس نیز مفید باشد.^(۱۹) همچنین از این ماده در درمان دردهای نوروپاتیک ناشی از سرطان نیز استفاده شده است.^(۱۲) در این مطالعات کپسانتین به صورت سیستمیک و موضعی مورد استفاده قرار گرفته که معمول‌ترین روش مصرف به صورت موضعی، استفاده سطحی آن بر روی پوست است. استعمال خارجی آن در محل درد ناشی از رماتیسم، نقرس، دردهای عصبی، کمردرد و فلج‌های موضعی اثر دارد. از میوه گیاه جهت تهیه محلول‌هایی برای غرغره و شستشوی دهان استفاده شده است.^(۲)

رنگ قرمز میوه مربوط به ماده‌ای به نام کپسانتین

(*Capsanthin*) و دیگر پیگمان‌های رنگی است. با توجه به شباهت فراوان کپسانتین با ماده معروف فلفل قرمز یعنی کپسایسین^(۲۷)، این مطالعه به منظور شناسایی اثر بی‌دردی کپسانتین و نقش آن در رفتار پرشی ناشی از نالوکسان در موش‌های وابسته به مرفین انجام شد.

□ مواد و روش‌ها :

در این مطالعه تجربی از نوع کارآزمایی تصادفی کنترل شده، موش‌های نر سوری سفید (*albino*) به وزن تقریبی ۲۵ تا ۳۰ گرم مورد آزمایش قرار گرفتند. موش‌ها از انستیتو پاستور ایران تهیه و قبل از انجام آزمایش در محیطی آرام و دور از استرس، در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. دمای آزمایشگاه در طول آزمایش‌ها 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد بود. در این مطالعه دو سری آزمایش صورت گرفت. سری اول آزمایش‌ها مربوط به اثر بی‌دردی کپسانتین بود که موش‌ها به ۶ گروه شش‌تایی تقسیم شدند. به گروه‌های اول، دوم و سوم به ترتیب ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کپسانتین تزریق شد. به گروه چهارم که به عنوان شاهد انتخاب شده بود، ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم نرمال سالین تزریق شد که به منظور حذف اثر تزریق اولیه در گروه‌های دیگر بود. به گروه پنجم فقط ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین و به گروه ششم فقط ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کپسانتین تزریق شد.

تزریق دوم شامل ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین بود که در تمام گروه‌ها ۱۵ دقیقه قبل از اندازه‌گیری *tail-flick* صورت گرفت. در فواصل ۱۵،

دوم آزمایش‌ها انجام شد.

طرز تهیه کپسانتین به این صورت بود که میوه‌های رسیده و خشک شده فلفل قرمز (بازار داخلی، رضائیان، تهران) را در هاون کوبیده و مقدار ۱۰۰ گرم از آن به مدت ۴ ساعت با ۲۰۰ میلی‌لیتر اتر دو پترول استخراج شد. پس از صاف کردن حاصل استخراج را با ۶۰۰ میلی‌لیتر اتر و ۱۰۰ میلی‌لیتر پتاس متانولی ۳۰ درصد رقیق کرده و مخلوط به مدت ۸ ساعت هم زده شد. لایه اتری جمع‌آوری، پس از شستشو خشک و تا حد ۲۰ میلی‌لیتر تغلیظ شد. سپس با ۶۰ میلی‌لیتر اتر دو پترول رقیق و ۲۴ ساعت در یخچال نگهداری شد تا کریستال‌های کپسانتین خالص تشکیل شود. برای تأیید این کریستال‌ها از تست کلروفورم استفاده شد که محلول کلروفورمی کپسانتین با اسید سولفوریک غلیظ یا کلروورآنتی موان تولید رنگ آبی شدید نمود. (۵) برای ساخت محلول تزریقی، ۵۰ میلی‌گرم از عصاره خشک در یک قطره گلیسرین حل و ۵ سی‌سی آب مقطر به آن اضافه شد. در نهایت یک محلول یکنواخت قرمز رنگ از کپسانتین با غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به دست آمد.

برای انجام آزمون *tail-flick* از دستگاه *Analgesimeter* ساخت شرکت پویای ارمغان (مشهد) استفاده شد. برای بیان نتایج اثر بی‌دردی داروها از یک پارامتر کمی به نام شاخص بی‌دردی یا *Analgesia Index* استفاده شد. (۲۳)

Analgesia Index =

$$\frac{\text{Drug latency} - \text{Control latency}}{\text{Cut off time} - \text{Control latency}} \times 100$$

پس از انجام آزمایش‌ها و جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از برنامه آماری *PCS* (*Pharmacological Calculation System*) و

۳۰، ۴۵، ۶۰، ۷۵، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق

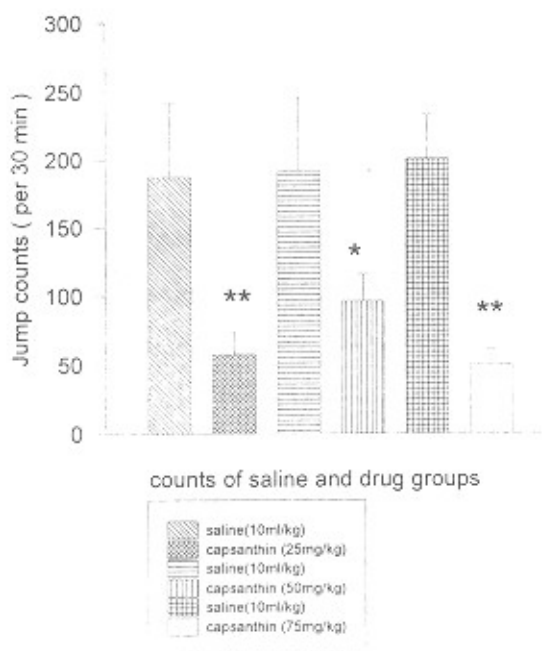
اولیه میزان پاسخ به محرک سنجیده شد.

سری دوم آزمایش‌ها مربوط به اثر کپسانتین در رفتار پرشی موش‌های وابسته به مرفین و نیز زمان تأخیر اثر فوق بود. ابتدا موش‌ها با روش مارشال (۲۱) طی چهار روز به مرفین وابسته شدند. به این ترتیب که مرفین سولفات به صورت زیرجلدی سه بار در روز ساعت‌های ۸، ۱۲ و ۱۶ تزریق شد. مقادیر روز اول به ترتیب ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. مقدار بالاتر در سومین تزریق برای به حداقل رساندن هرگونه سندرم محرومیت در طی شب در نظر گرفته شد. سپس به هریک از این مقادیر روزانه ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم اضافه شد. تزریق مرفین به هریک از گروه‌ها حداکثر به مدت ۳ روز بود و در روز چهارم ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین سولفات در ساعت ۸ صبح (زمان اولین تزریق روزانه) تزریق شد. ۲ ساعت بعد از این تزریق، ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان به صورت داخلی صفاقی تزریق شد. البته نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان، کپسانتین به صورت داخل صفاقی تزریق شد که مقدار آن در گروه‌های اول، دوم و سوم به ترتیب ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. در گروه چهارم (شاهد) ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آب مقطر و گلیسرین برای از بین بردن اثر تزریق در گروه‌های دیگر استفاده شد. بلافاصله پس از تزریق نالوکسان، موش‌ها درون استوانه‌های شفاف (قطر ۲۵ و ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر) قرار داده شدند و پرش آنها طی ۳۰ دقیقه ثبت گردید. عامل دیگری که در این آزمایش اندازه‌گیری شد زمان تأخیر موش‌ها در پرش (*Latency*) بود که منظور مدت زمانی است که بعد از تزریق نالوکسان موش اولین پرش خود را انجام می‌دهد. این کار در هر چهار گروه سری

کیپسانتین در مقادیر مختلف توانست تعداد پرش در موش های وابسته به مرفین که به وسیله نالوکسان تحریک شدند را نسبت به گروه شاهد، به میزان قابل ملاحظه ای کاهش دهد. البته این کاهش در گروهی که ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم کیپسانتین دریافت کرده بودند، کمتر بود (نمودار شماره ۲).

نمودار ۲:

تعداد پرش ها در موش های وابسته به مرفین (هر نقطه میانگین مربوط به ۶ موش است)



(** $P < 0.0001$ و * $P < 0.001$)

زمان تأخیر بروز پرش ها پس از تزریق نالوکسان در موش هایی که فقط مرفین دریافت کرده بودند با موش هایی که هم کیپسانتین و هم مرفین دریافت کرده بودند، تفاوت محسوسی نشان داد. این تفاوت به خصوص در مقدار ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم کیپسانتین بسیار محسوس بود (نمودار شماره ۳).

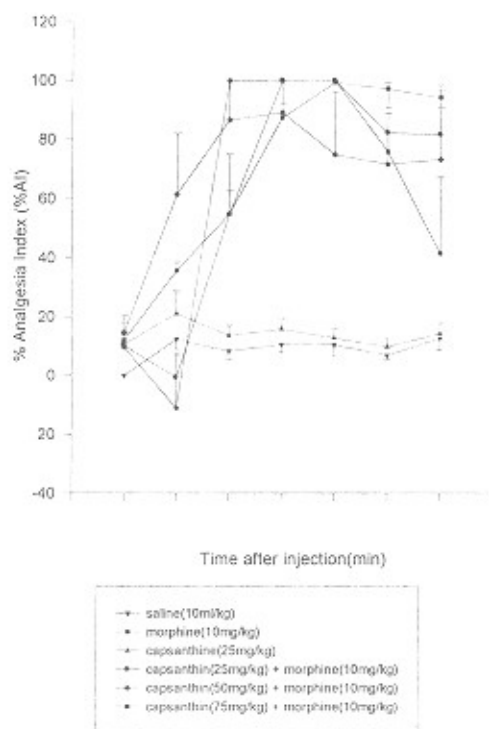
آزمون های t و $Newman-Keull's$ و آنالیز واریانس داده های مربوطه با هم مقایسه شدند و اختلاف در هر نقطه با $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها:

درصد شاخص بی دردی در مورد مقادیر مختلف کیپسانتین و اثر تداخلی آن با ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم مرفین و مقایسه آن با گروه دریافت کننده سالین نشان داد که اختلاف بین اثر تمام مقادیر کیپسانتین به همراه مرفین با اثر کیپسانتین به تنهایی معنی دار است ($P < 0.001$) (نمودار شماره ۱).

نمودار ۱:

درصد شاخص بی دردی برای مقادیر مختلف کیپسانتین در حضور و غیاب مرفین (هر نقطه میانگین مربوط به ۶ موش است)



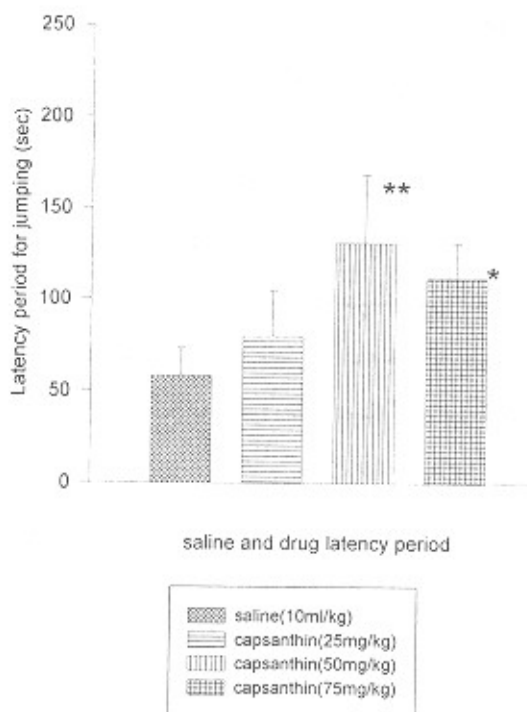
یا بیشتر سبب کاهش سرعت پتانسیل عمل در اعصاب حسی گیرنده‌های حس درد می‌شود که این مسأله مربوط به توانایی نسبی کپسایسین در غیر حساس کردن رشته‌های حسی C است. (۶ و ۱۷ و ۱۸ و ۲۸)

بنابر این به نظر می‌رسد اثر افزایشی کپسایسین در بی‌دردی حاصل از مرفین ناشی از همین فعالیت باشد. (۶) آنالوگ‌های کپسایسین مثل *Olvanil* و نیز ترکیباتی مثل پی‌پرین (مشتق از فلفل سیاه) نیز خواص مشابه دارند. (۱۱ و ۱۷) مصرف سیستمیک کپسایسین با فعال کردن گیرنده‌های کپسایسین روی ترمینال اعصاب آوران در نخاع شوکی سبب ایجاد بی‌دردی می‌شود. نوروترانسمیشن نخاعی متعاقباً از طریق غیرفعال سازی طولانی آزاد شدن نوروترانسمیترهای حسی، مسدود می‌شود. کاربرد موضعی یا سطحی کپسایسین هدایت رشته‌های C و آزادسازی نوروپپتید غیرفعال را از انتهای اعصاب محیطی مهار می‌کند. این مکانیسم دلیل اثر بی‌دردی موضعی و کاهش التهاب نورونژنیک ناشی از کپسایسین است. (۹ و ۱۱) بنابر این

به نظر می‌رسد که اثرات دردناک اولیه پس از مصرف کپسایسین ناشی از آزادی ماده P باشد که پس از مدتی سبب غیرحساس شدن رشته‌های حسی می‌شود و از این طریق به اثرات بی‌دردی مرفین کمک می‌کند. البته ممکن است این اثر غیرحساس سازی کپسایسین ناشی از تخریب پایانه‌های حسی آوران رشته C باشد. (۲۵) اثرات تسکینی کپسایسین به صورت موضعی ممکن است ناشی از اثر تحریک متقابل موضعی (*Counterirritation*) باشد که به وسیله بسیاری از مواد مسکن از جمله ال-مانتول، متیل سالیسیلات، *Camphor*، *Thymol* و خود

نمودار ۳:

زمان تأخیر پرش در موش‌های وابسته به مرفین



(** $P < 0.001$ و * $P < 0.01$)

بحث و نتیجه‌گیری:

این مطالعه نشان داد که ماده کاروتنوئید کپسانتین که شباهت‌های فراوانی با کپسایسین دارد در مقادیر مورد استفاده قادر نیست زمان مخفی آزمون *tail-flick* را به طور قابل توجهی افزایش دهد. البته در صورت تزریق مرفین پیش از مقادیر مختلف کپسانتین اثرات بی‌دردی مرفین در مقایسه با مرفین تنها افزایش قابل توجهی می‌یابد. (۸ و ۶)

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که کپسایسین اثر برجسته‌ای بر روی بی‌دردی ندارد، اما تزریق محلول‌های کپسایسین در غلظت‌های برابر ۱ میلی‌مول

سالمین به طور قابل توجهی کاهش دادند. البته کاهش تعداد پرش‌ها در مقدار ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کمتر از مقادیر ۲۵ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. این مسأله ممکن است ناشی از مکانیسم‌های خاصی با دخالت گیرنده‌های سیستم اویونیدی باشد. با توجه به کاهش تعداد پرش‌ها به وسیله کپسالتین به نظر می‌رسد این ماده عملکرد نالوکسان را مختل می‌کند یا سبب فعال شدن سیستم اویونیدی اندوژن می‌شود. (۲۴)

مطالعات نشان داده‌اند که کپسالتین فعالیت بیولوژیکی بالایی دارد و مصرف آن منجر به تغییرات تأخیری در پاسخ به محرک‌های دردناک و نیز تنظیم دمای بدن می‌شود. (۸ و ۱۳ و ۲۳) لذا مصرف آن با

اثرات بی‌دردی و تنظیم حرارتی مرفین تداخل می‌کند و سندرم قطع مصرف مرفین را در موش‌های صحرائی تحت تأثیر قرار می‌دهد. (۱۴ و ۱۶ و ۲۶) این مسأله

ممکن است ناشی از افزایش سطح اندورفین در پلاسما باشد. (۱۰) در خلال قطع مصرف مرفین، غلظت مرفین افزایش می‌یابد (۲۴) و افزایش

واکنش‌های هیجانی در خلال مصرف کپسالتین و نیز تحمل مرفین دیده شده است. اثرات کپسالتین بر روی قطع مصرف مرفین را می‌توان ناشی از دخالت آن در واکنش‌های هیجانی دانست. (۱۵) در این مورد

کپسالتین نیز ممکن است چنین اثری داشته باشد. البته علت آزاد شدن اویونیدهای آندوژن در اثر مواد مؤثر قفل قرمز به طور دقیق روشن نیست. (۲۷) ولی به نظر

می‌رسد خاصیت محرک ماده مذکور که ناشی از خصوصیت شیمیایی آن است به عنوان یکی از عوامل استرس در آزادی اویونیدهای آندوژن دخیل باشد که نظر قطعی در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

کپسالتین ایجاد می‌شود. (۲۴) در بعضی از مطالعات آثار آنتی‌نوسی‌سپتیوی و مکانیسم این مواد مشخص شده است. ال-مانتول در غلظت‌های ۱ تا ۳۰ درصد در اتانل در مرحله اولیه پاسخ درد (۵-۰ دقیقه) اثر چشمگیری از خود نشان داده است. (۱۶) کپسالتین این اثر را در غلظت ۰/۰۲۵ درصد نشان داد. (۲۲)

اثرات بی‌دردی ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ایندومتاسین خوراکی فقط در مرحله تأخیری تست فرمالین (دقایق ۱۵ تا ۲۵) ایجاد شده، ولی ۵۶ - ۰/۷۵ میلی‌گرم بر

کیلوگرم مرفین زیرجلدی به طور وابسته به مقدار، هر دو مرحله را مهار کرده است. (۲۴) در این صورت بخش اول اثرات مرفین مشابه کپسالتین است و این می‌تواند اثرات تقویتی کپسالتین را که شبیه کپسالتین است بر روی اثرات بی‌دردی مرفین توجیه نماید.

در یک مطالعه نشان داده شد که بی‌دردی ناشی از ال-مانتول و کپسالتین در طی مرحله اولیه درد به وسیله نالوکسان مهار ولی به وسیله بستاتین تقویت می‌شود. براساس مطالعه، به نظر می‌رسد کپسالتین و

ال-مانتول اثرات ضد احساس دردی خود را از طریق فعال کردن سیستم اویونیدی آندوژن و یا بخشی از آن را از طریق اثر بی‌حسی موضعی بدون آثار ضد التهابی اعمال می‌کنند. (۲۴) بنابر این با توجه به مهار اثرات

تقویتی کپسالتین روی بی‌دردی مرفین و نیز اثرات نالوکسان بر کاهش بی‌دردی، به نظر می‌رسد که این اثرات کپسالتین از طریق سیستم اویونیدی مرکزی اعمال می‌شود.

مقادیر مختلف کپسالتین میزان پرش را که معیار مناسبی برای کیفیت و کمیت شدت وابستگی به مرفین در موش‌های وابسته است، در مقایسه با گروه نرمال

روش چهارم *tail-flick* سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۷۶، شماره ۳: ۱۱۳-۱۰۷

۲- زرگری علی. گیاهان دارویی. تهران، انتشارات دانشگاه تهران، چاپ پنجم، ۱۳۷۱، جلد سوم، ۵۹۸-۶۰۵

۳- شیخ‌الرئیس بوعلی سینا. قانون در طب. کتاب دوم، ترجمه: عبدالرحمن شرف‌کندی، تهران، انتشارات سروش، ۱۳۶۲، ۵-۲۷۴

۴- ولاک ژان، استودلا ژیری. گیاهان دارویی. ترجمه: ساعد زمان، تهران، انتشارات ققنوس، ۱۳۷۶، ۱۳۶

۵- هاریون ج ب. روش‌های نوین تجزیه شیمیایی گیاهان. ترجمه: یعقوب آینه‌چی، تهران، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۹۷۳، ۲-۱۶۱

6. Ault B , Hildebrand LM. Effects of excitatory amino acid receptor antagonists on a capsaicin evoked nociceptive reflex : a comparison with morphine , clonidine and baclofen. *Pain* 1993 ; 52 (3) : 341-9

7. Barbanti G , Maggi CA , Beneforti P , Baroldi P, Turini D. Relief of pain following intravesical capsaicin patients with hypersensitive disorder of the lower urinary tract. *Br J Urol* 1993 ; 71 (6) : 686-91

8. Bigi S , De Acetis L , De Simone R. Neonatal capsaicin exposure affects isolation-induced aggressive behavior and hypothalamic substance P levels of adult male mice (*Mus Musculus*). *Behav Neurosci* 1993 ; 107 (2) : 363-9

در این مطالعه زمان تأخیر پرش در گروه‌های مصرف‌کننده کپسانتین، تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد (سالین) نشان داد و افزایش وابسته به مقدار در زمان تأخیر پرش‌ها دیده شد. لذا می‌توان گفت که کپسانتین قادر است با اثر بر سیستم‌های اوپیوئیدی تا حدی سبب تأخیر در بروز اثر نالوکسان و در نهایت سندرم قطع مصرف شود که این اثر در راستای اثر کاهش تعداد پرش‌ها است. ^(۲۴) بنابر این به نظر می‌رسد که کپسانتین به تنهایی اثر بی‌دردی قابل توجهی ندارد ولی اثر بی‌دردی مرفین را تقویت می‌کند. همچنین به طور پیش‌مداوا قبل از استفاده از نالوکسان در موش‌های وابسته به مرفین و به طور وابسته به مقدار رفتار پرشی را کاهش و نیز به طور وابسته به مقدار زمان تأخیر پرش را افزایش می‌دهد. در نهایت پیشنهاد می‌شود در صورت امکان آزمایش‌ها در زیر هود، با استفاده از عینک، ماسک و دستکش انجام شود. در صورتی که استوانه‌های شفاف به صفحه حساس و نمایشگر مجهز باشند، شمارش تعداد پرش‌ها نیاز به نیروی انسانی نخواهد داشت که ما برای رفع مشکل از دوربین فیلم‌برداری استفاده کردیم.

☐ سپاسگزاری :

از همکاری خانم‌ها ماریا هاشمی و دکتر الهام افراز و نیز آقای قلی اسداله‌زاده صمیمانه تشکر می‌شود.

☐ مراجع :

۱- حیدری محمود رضا؛ شریفی فر فریبا، اورنگی بهروز، سلمانی بفرونی محسن. بررسی اثر ضد‌دردی عصاره زنجبیل و فلفل سیاه در موش هیپروالکلی به

9. Craft RM , Porreca F. Treatment parameters of desensitization to capsaicin. *Life Sci* 1992 ; 51 (23) : 1767-75
10. Davis A , Perkins MN. The effect of capsaicin and conventional analgesics in two models of monoarthritis in the rat. *Agents Actions* 1993 ; 38 : 10-12
11. Dray A. Mechanism of actions of capsaicin-like molecules on sensory neurons. *Life Sci* 1992 ; 51 (23) : 1759-65
12. Gracely RH. Studies of pain in normal man. In : Wall PD , Melzack R , eds. *Textbook of pain*. 3rd ed , London , Churchill Livingstone , 1994 , 315-36
13. Green BG , Shaffer GS. The sensory response to capsaicin during repeated topical exposure : differential effects on sensations of itching and pungency. *Pain* 1993 ; 53 (3): 323-34
14. Griesbacher T. Blood pressure reflexes following activations of capsaicin-sensitive afferent neurons in the biliopancreatic duct of rats. *Br J Pharmacol* 1994 ; 111 (2) : 547-54
15. Hersh EV , Pertes RA. Topical capsaicin pharmacology and potential role in the treatment of temporomandibular pain. *J Clin Dent* 1994 ; 5 (2) : 54-9
16. Hutchings HA , Eccles R. The opioid agonist codeine and antagonist naltrexone do not affect voluntary suppression of capsaicin induced cough in healthy subjects. *Eur Respir J* 1994 ; 7 (4) : 715-9
17. Liu L , Simon A. Similarities and differences in the currents activated by capsaicin , piperine and zingerone in rat trigeminal ganglion cells. *J Neurophysiol* 1996 ; 76 (3) : 1858-69
18. Lynn B , Ye W , Cotsell B. The actions of capsaicin applied topically to the skin of the rat on c-fibre afferents , antidromic vasodilatation and substance P levels. *Br J Pharmacol* 1992 ; 107 (2) : 400-6
19. Maggi CA. Therapeutic potential of capsaicin like molecules : studies in animals and humans. *Life Sci* 1992 ; 51 (23) : 1777-81
20. Marks DR , Rapoport A , Padla D , Weeks R , Rosum R , Sheftell F , Arrowsmith F. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia* 1993 ; 13 (2): 114-6
21. Marshall L , Grahame-Smith DG. Evidence against a role of brain 5-HT in the development of physical dependence upon morphine in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1971 ; 197 : 634-9

22. Peikert A , Hentrich M , Ochs G. *Topical 0.025% capsaicin in chronic post-herpetic neuralgia : efficacy , predictors of response and long term course. J Neurol* 1991 ; 238 (8) : 432-6
23. Schnitzer TJ. *Osteoarthritis treatment update minimizing pain while limiting patient risk. Postgrad Med* 1993 ; 93 (1) : 89-95
24. Taniguchi Y , Deguohi Y , Saita M , Noda K. *Antinociceptive effects of counterirritants. Nippon Yakurigaku Zasshi* 1994 ; 104 (6) : 433-46
25. Thomas DA , Dubner R , Ruda MA. *Neonatal capsaicin treatment in rats results in scratching behaviour with skin damage potential model of non-painful dyesthesia. Neurosci Lett* 1994 ; 171 (1-2) : 101-4
26. Watson CP , Tyler KL , Bickers DR , Millikan LE , Smith S , Coleman E. *A randomized vehicle controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. Clin Ther* 1993 ; 15 (3) : 510-26
27. Jhamandas K , Yaksh TL , Harty G , Szolcsanyi J , Go VL. *Action of intrathecal capsaicin and its structural analogues on the content analgesia. Brain Res* 1984 ; 306 (1-2) : 215-25
28. Pfeizer MA , Ross DR , Schrage JP , et al. *Highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care* 1993 ; 16 (8) : 1103-15