

اثر عصاره آبی - الکی برگ کاهوی ایرانی بر درد در موش سوری نر

بهنام حشمتیان¹ - سینا نصری² - جعفر اصغری مهرآباد³ - فرهاد محمودی فر⁴

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به عوارض جانبی داروهای شیمیایی و گرانی آنها، امروزه توجه زیادی به گیاهان دارویی می شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ضددردی عصاره آبی - الکی برگ گیاه کاهوی ایرانی در آزمون پس کشیدن دم و تست فرمالین در موش می باشد.

روش تحقیق: در این مطالعه تجربی اثر ضد دردی عصاره آبی - الکی برگ کاهو در موش سوری نر با دوزهای 85، 165، 330، 660 و 1300 میلی گرم بر کیلوگرم مورد بررسی قرار گرفت. تزریقات به صورت داخل صفاقی انجام شد. در گروه شاهد از محلول نرمال سالین و در گروه کنترل مثبت از مورفین (1 mg/kg) استفاده گردید. برای تعیین مکانیزم های احتمالی اثر پیش درمانی با نالوکسان (1 mg/kg) به صورت داخل صفاقی نیز مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: با توجه به نتایج این پژوهش عصاره آبی - الکی برگ گیاه کاهو در دوزهای 165، 330، 660 و 1300 میلی گرم بر کیلوگرم اثر ضددردی معنی داری در آزمون پس کشیدن دم در موش ها دارد. دوزهای 660 و 1300 میلی گرم بر کیلوگرم بیشترین اثر مهار را ایجاد نمودند ($p < 0/01$). در فاز اول تست فرمالین دوزهای 660 و 1300 میلی گرم بر کیلوگرم دارای حداکثر اثر ضد دردی بوده و قادر به مهار فاز اول درد بوده اند که در این میان دوز 660 میلی گرم بر کیلوگرم بیشترین اثر ضد دردی را ایجاد نموده است. در فاز دوم دوزهای 330، 660 و 1300 میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش معنی دار زمان لیسیدن شدند ($p < 0/001$). نالوکسان اثر ضد دردی عصاره آبی - الکی کاهوی ایرانی را مهار کرد. **نتیجه گیری:** پژوهش حاضر تأثیر ضد دردی قابل توجه گیاه کاهوی ایرانی را نشان داده و استفاده از آن را در طب سنتی تأیید می کند. به علاوه، به نظر می رسد یکی از مکانیزم های احتمالی تأثیر عصاره، مسیرهای ایبوئیدی باشد.

کلید واژه ها: آزمون پس کشیدن دم؛ تست فرمالین؛ ضددردی؛ کاهوی ایرانی؛ موش سوری نر

افق دانش؛ فصلنامه ی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد (دوره ی 16؛ شماره ی 2؛ تابستان سال 1389)

پذیرش: 1389/3/4

اصلاح نهایی: 1389/1/19

دریافت: 1388/6/22

1- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

2- نویسنده ی مسؤول؛ استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده ی علوم، دانشگاه پیام نور مرکز تهران

آدرس: تهران - خیابان استاد نجات اللهی - خیابان فلاح پور - دانشگاه پیام نور مرکز تهران - مجتمع علوم پایه و کشاورزی
تلفن: 021-88913475 شماره: 021-88807580 پست الکترونیک: s_nasri2000@yahoo.com

3- کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده ی علوم، دانشگاه پیام نور مرکز تهران

4- استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مقدمه

ایرانی اثرات ضد دردی در مدل تست فرمالین را نشان می دهد، ولی در آزمون پس کشیدن دم در حداکثر دوز مورد استفاده اثری نداشته است (6). پژوهشی بر اثرات ضد دردی برگ کاهوی ایرانی (*Lactuca sativa longifolia*) صورت نگرفته است.

با توجه به عوارض داروهای نارکوتیک، امروزه توجه زیادی به جایگزینی این داروها می شود و داروهای گیاهی می توانند جایگزین مناسبی در این زمینه باشند. به همین دلیل پژوهش حاضر صورت گرفته است.

روش تحقیق

این مطالعه تجربی در گروه فیزیولوژی دانشکده ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی استان آذربایجان غربی و گروه زیست شناسی دانشکده ی علوم دانشگاه پیام نور مرکز تهران انجام شد.

در این مطالعه 90 سر موش سوری نر با وزن 25-20 گرم مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در گروه های 6 تایی در درجه حرارت 23 ± 2 درجه سانتی گراد و در دوره تاریکی - روشنایی 12 ساعته و دسترسی آزاد به غذا و آب، در حیوانخانه نگهداری شدند.

عصاره گیری: پس از جمع آوری گیاه و جدا سازی برگ از ساقه، برگ گیاه دور از نور در محیطی خشک و تمیز در سایه خشک گردید و پس از آسیاب کردن به مدت 10 روز در متانول 70 درجه خیسانده شد. پس از صاف کردن به وسیله دستگاه لیوفریزاتور عصاره خشک شد. عصاره ی حاصل قبل از آزمایشات در نرمال سالین حل گردید و پس از صاف کردن مورد استفاده قرار گرفت (12).

روش تزریق: عصاره با دوزهای (85، 165، 330، 660 و 1300 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به صورت داخل صفاقی با حجم 0/1 میلی لیتر و 15 دقیقه قبل از انجام آزمایش ها تزریق شد. گروه شاهد، 15 دقیقه قبل از انجام آزمون ها، نرمال سالین به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. هر گروه از 6 موش سوری تشکیل شد. گروه ها شامل: گروه شاهد که نرمال سالین هم حجم عصاره دریافت کرد، گروه کنترل مثبت محلول مورفین 1 میلی گرم بر کیلو گرم دریافت کرد و گروه های تجربی که شامل 5 گروه بودند،

درد یکی از مشکلات اصلی همراه با بیماریهای مختلف است که هر انسانی در طول زندگی با آن مواجه می شود. درد معمولاً به علت تخریب و آسیب دیدن یک بافت در نتیجه تاثیر عوامل متعدد فیزیکی یا فرایندهای پاتولوژیک ایجاد می شود (1). در سراسر جهان میلیونها نفر از انواع درد رنج می برند و در آرزوی یافتن دارویی با اثر بیشتر و عوارض کمتر هستند (2). از جمله راه های کنترل درد استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و یا داروهای مخدر است که عوارض جانبی نسبتاً زیادی دارند. به علاوه، اپیوئید ها در صورت مصرف مزمن باعث وابستگی می شوند (3). سهولت استفاده از گیاهان دارویی به عنوان دارو (4) با توجه به عوارض زیاد ناشی از داروهای شیمیایی و گرانی آنها باعث توجه خاصی به گیاه درمانی شده است. تحقیقات متعددی در مورد اثر ضد دردی گیاهان دارویی در ایران و جهان صورت گرفته است (5).

کاهو عضو خانواده *Compositae* می باشد. در طب سنتی ایران عصاره بذر کاهو برای درمان التهاب و درد استخوانی کاربرد دارد (6). لاکتو کاریوم که شیره تغلیظ یافته این گیاه و گونه های دیگر آن است، عوارض جانبی کمتر از تریاک دارد و موجب بی اشتهاپی و بیبوست نمی شود و مسکن خوبی برای قاعدگی دردناک است. مصرف کاهو در درمان بی خوابی، تپش قلب و آرامش اعصاب مؤثر است و درد معده را تسکین می دهد (7). مطالعات قبلی همچنین از وجود مواد آنتی اکسیدان و فلاونوئیدها (8) و ترکیبات فنلی (8,10,16) در کاهو خبر می دهند. همچنین در کاهو ترکیبات *Sesquiterpene* وجود دارد (9). کاهو حاوی گاما آمینو بوتیریک اسید، سوکروز، گلوکز، فروکتوز و اینولین است (10). ریشه کاهو دارای اسیدهای آلی مثل بنزوئیک، فنیل استیک، سینامیک، p - آبی - الکلکسیل بنزوئیک، لوریک، فتالیک، وانیلیک، پالمیتیک و استئاریک اسید می باشد (11).

مطالعات قبلی نشان می دهد که لاکتو کاریوم استخراج شده از عصاره کاهوی وحشی (*Lactuca virosa*) در کاهش درد حاد و مزمن مؤثر است (9). همچنین عصاره بذر کاهوی

افزایش دقت، تحریک در محل‌های متوالی در سه محل از انتها تا ابتدای دم اعمال شد (16). فاصله زمانی تحریکات 5 دقیقه بود (17). اثر ضد دردی در زمان 15 دقیقه پس از تزریق عصاره اندازه گیری شد. گروه شاهد فقط نرمال سالین دریافت کردند و به گروه کنترل مثبت مورفین به میزان 1 میلی گرم بر کیلو گرم تزریق شد. اثر پیش درمانی با نالوکسان (1mg/kg داخل صفاقی) نیز مورد بررسی قرار گرفت. اثر ضد دردی را با تعیین Analgesia Index مشخص می کنند که با استفاده از فرمول زیر محاسبه می شود (18).

$$\%A.I = \frac{\text{Test latency} - \text{Control latency}}{\text{Cut off} - \text{Control latency}} \times 100$$

جهت تجزیه و تحلیل آماری در آزمون فرمالین، میانگین زمان لیسیدن محاسبه و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس و آزمون تعقیبی «توکی» مورد مقایسه قرار گرفت. در آزمون پس کشیدن دم، اثر ضد دردی را در هر گروه طبق فرمول فوق محاسبه و این اثر در گروه ها نیز با استفاده از آزمون آنالیز واریانس مقایسه گردید و در ادامه برای مقایسه دو به دوی سطوح معنی داری از آزمون توکی استفاده شد. مقادیر ($p < 0/05$) به عنوان اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

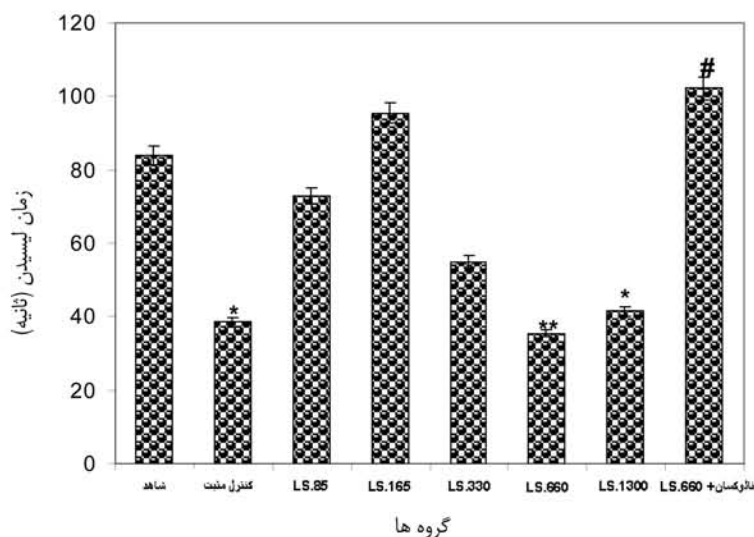
یافته ها

نتایج نشان می دهد که عصاره کاهو در فاز اول درد با دوزهای 85، 165، 330 و 660 mg/kg اثر ضد دردی معنی داری ایجاد نکرده است و دوزهای 660 mg/kg و 1300 دارای حداکثر اثر ضد دردی بوده و قادر به مهار فاز اول درد بوده است که در این میان دوز 660 mg/kg بیشترین اثر ضد دردی را ایجاد نموده است ($p < 0/01$). بین گروه دریافت کننده مؤثرترین دوز عصاره (دوز 660 mg/kg) و گروه دریافت کننده مورفین تفاوت معنی داری وجود نداشت. به علاوه تداخل نالوکسان و دوز 660 mg/kg کاهش معنی داری را در مهار درد نشان داد (نمودار 1).

عصاره ی آبی - الکی برگ کاهوی ایرانی را دریافت کردند. مقادیر مختلف به گروه ها تجویز شد تا بهترین دوزها تعیین شود. بر این اساس عصاره 15 دقیقه قبل از انجام آزمون ها با دوزهای 85، 165، 330، 660 و 1300 میلی گرم بر کیلوگرم وزن موش به صورت داخل صفاقی (به دلیل جذب سریع دارو در این روش) تزریق شد. در گروه تداخلی موش ها نالوکسان با 1 mg/kg و مؤثرترین دوز عصاره را به صورت توأم دریافت کردند.

تست فرمالین: در این آزمون از یک مکعب شیشه ای به ابعاد 30 سانتیمتر استفاده شد که به منظور مشاهده بهتر حرکات، آینه ای با زاویه 45 درجه در زیر آن و روبروی مشاهده کننده قرار داشت. در روز انجام آزمایش ها، موشها جداگانه و به منظور تطابق با محیط، 30 دقیقه قبل از تزریق فرمالین در زیر قیف شیشه ای قرار داده شدند (14، 13) و در زمان آزمایش فرمالین با دوز 25 میکرولیتر به صورت زیر جلدی، به کف پای راست و عقبی موش تزریق شد. کل زمان (بر حسب ثانیه) که برای لیسیدن و گاز گرفتن پای تزریق شده صرف شده بود، در فواصل زمانی 5 دقیقه اول برای درد حاد (13) و 15-40 دقیقه بعد به عنوان شاخص درد مزمن اندازه گیری شد (15).

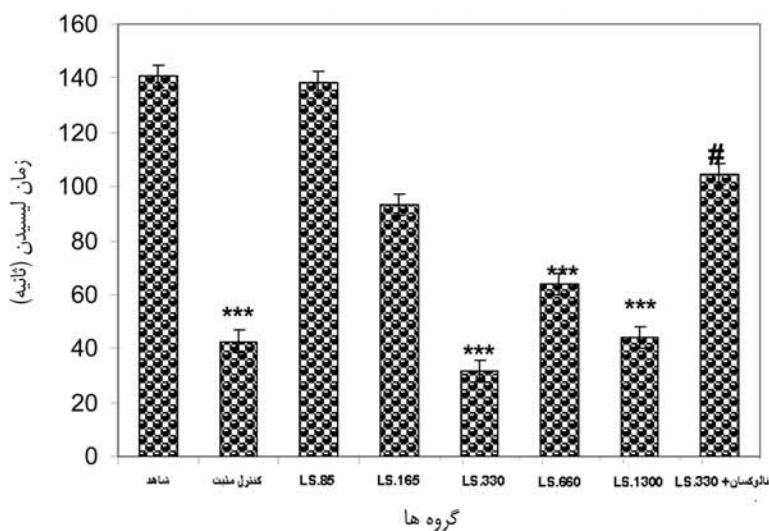
روش ارزیابی درد در آزمون پس کشیدن دم: میزان بی دردی از طریق مدت تاخیر در عکس العمل دم در مقابل حرارت آسیب رسان بافتی، اندازه گیری شد. شدت تابش متغیر بوده و از صفر تا صد درجه بندی شده است. حیوان در محفظه مخصوص Restainer قرار گرفته پس از حذف حرکات اضافی با فشار پدال دستگاه، اشعه شروع به تابش کرده و به محض حرکت دم، تابش اشعه متوقف می شد و طول مدت تابش اشعه ثبت می گردید. در تمام مدت آزمایش، شدت محرک دردناک روی 40 تنظیم شد. حداکثر محدوده زمانی که محرک آسیب رسان روی دم حیوان اعمال گردید (زمان cut off) معادل 10 ثانیه در نظر گرفته شد، چون افزایش تحریک بیش از این زمان باعث ضایعه بافتی و اختلاف در نتایج می شد. به جهت



نمودار ۱: اثر ضد دردی دوزهای مختلف عصاره کاهو در فاز اول آزمون فرمالین و مقایسه اثر آن با مورفین ۱ mg/kg

LS. ۶۶۰ نسبت به گروه شاهد، # $p < 0.05$ نسبت به گروه ۶۶۰ LS. * $p < 0.01$ ، ** $p < 0.05$

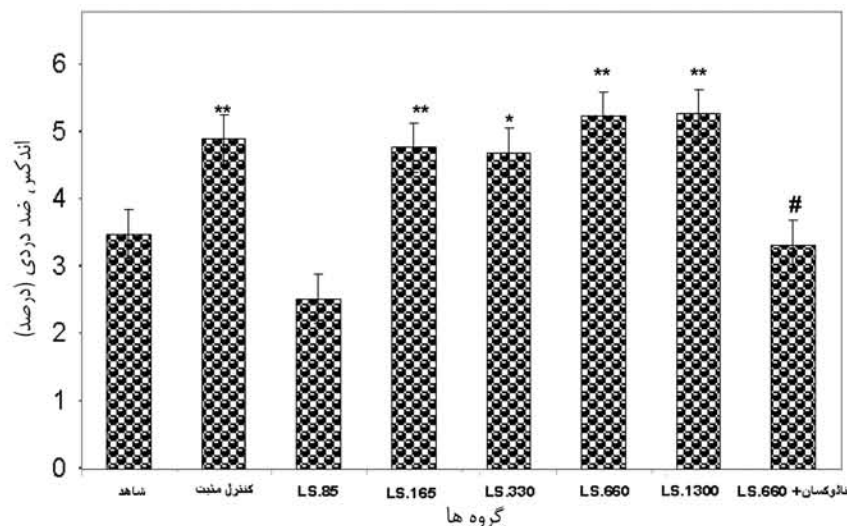
اثرات ضد دردی دوزهای متفاوت عصاره کاهو در فاز دوم آزمون فرمالین نشان می دهد که به جز دوزهای ۸۵ و ۱۶۵ mg/kg بقیه دوزهای عصاره در فاز دوم درد اثر معنی دار داشتند. به علاوه تداخل نالوکسان و دوز ۳۳۰ mg/kg کاهش معنی داری را در مهار درد نشان داد (نمودار ۲).



نمودار ۲: اثر دوزهای مختلف عصاره کاهو روی فاز دوم درد در آزمون فرمالین و مقایسه اثر آن با مورفین ۱ mg/kg

LS.۳۳۰ نسبت به گروه شاهد، # $p < 0.05$ نسبت به گروه ۳۳۰ LS. *** $p < 0.001$

اثرات ضد دردی دوزهای متفاوت عصاره کاهو در آزمون پس کشیدن دم به جز دوز ۸۵ mg/kg عصاره آبی-الکلی کاهو، در تمامی دوزهای باقیمانده پاسخ ضد دردی معنی داری را ایجاد کرد ($p < 0.05$). دوزهای ۶۶۰ و ۱۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیشترین اثر ضد دردی را ایجاد نمودند ($p < 0.01$), به علاوه تداخل نالوکسان و دوز ۶۶۰ mg/kg کاهش معنی داری را در مهار درد نشان داد (نمودار ۳).



نمودار ۳: اثر ضد دردی عصاره کاهو در دوزهای مختلف در آزمون پس کشیدن دم و مقایسه اثر آن با مورفین

* $p < 0.01$ ، ** $p < 0.05$ نسبت به گروه شاهد، # $p < 0.05$ نسبت به گروه LS. ۶۶۰

بحث

باشند. هم چنین ترکیب لاکتوکوپیکرین^۱ که از گونه دیگری از کاهو یعنی *Lactuca virosa* جدا شده است دارای خاصیت ضددردی است (۹). لاکتوکوپیکرین مستخرج از *Lactuca virosa* و سایر گونه های *Lactuca* که یک اپیوم Lettuce است، اثرات ضددردی ایجاد می نماید (۲۴). عصاره های متانولی و آبی این ترکیب که از مشتقات لاتکس قهوه ای است و از *Lactuca virosa* جدا شده است، فعالیت آنزیم انکفالیناز را مهار می کند. این آنزیم انکفالین را تجزیه می کند. لاکتوکوپیکرین موجود در هر دو عصاره بخصوص عصاره آبی بیشترین اثر مهاری را داشته است (۲۵).

کاهو حاوی گاما آمینو بوتیریک اسید است (۱۰). به نظر می رسد، بی دردی حاصل از کانابینوئیدها به دلیل تحریک گابا در شاخ پستی نخاع باشد (۲۶). با توجه به افزایش بیان گیرنده های گابا در سیستم عصبی مرکزی توسط ترکیب Oxymatrine-carbenoxolone sodium inclusion احتمالاً اثر ضد دردی این ترکیب مربوط به تغییر بیان گیرنده های گابا در سیستم عصبی مرکزی است (۲۷). مشخص شده است که گیرنده های گاما آمینو بوتیریک اسید از نوع گابا A و گیرنده های کولینرژیک از نوع نیکوتینی نقش مهمی بر بی دردی در طناب نخاعی دارند (۲۸).

در پژوهش حاضر، اثرات ضد دردی عصاره آبی-الکلی برگ گیاه کاهو از طریق آزمون پس کشیدن دم و تست فرمالین در موش سوری نر بررسی شد. نتایج این مطالعه نشان می دهد که دوزهای ۱۶۵،۳۳۰، ۶۶۰، و ۱۳۰۰ mg/kg این عصاره در تست آزمون پس کشیدن دم و تست فرمالین قادر به ایجاد اثرات ضد دردی معنی دار می باشد. نتایج حاصل از پژوهش حاضر با نتایج حاصل از اثر ضد دردی و ضد التهابی دانه کاهو مطابقت دارد (۶).

با توجه به اینکه در تستهای حرارتی سنجش درد، مثل آزمون پس کشیدن دم و فاز اول آزمون فرمالین مکانیسم های مرکزی درد دخالت دارند (۲۱) به نظر می رسد که مکانیسم های مرکزی و محیطی کنترل درد، در اثرات ضد دردی عصاره کاهو دخیل می باشند.

مطالعات قبلی از وجود مواد آنتی اکسیدان و فلاونوئیدها (۸) و ترکیبات فنلی (۸،۱۷) در کاهو خبر می دهند. همچنین در کاهو Sesquiterpene هایی وجود دارد (۸،۹) که دارای اثرات ضد التهابی می باشند (۸).

تاثیر ضد دردی فلاونوئیدها (۱۳،۲۳) و ترکیبات فنلی در سایر گیاهان به اثبات رسیده است (۲۲،۲۱،۲۰،۱۴) و احتمال دارد این مواد مسؤؤل اثر ضد دردی این گیاه نیز

1- Lactucopierin

نتیجه گیری

در این مطالعه مشخص شد که عصاره ی کاهو اثرات ضد دردی حاد و مزمن دارد. به نظر می رسد که اثر ضدردی این گیاه به دلیل وجود ترکیبات فلاونوئیدی، فنلی یا Sesquiterpene ها و گابا یا اسیدهای چرب موجود در آن باشد. به علاوه، احتمالاً مسیره‌های اپیوئیدی یکی از مسیره‌هایی است که عصاره از طریق آن اثرات ضدردی خود را می گذارد که نیاز به پژوهش های بیشتر دارد.

References:

- 1- Goldman L, Bennett JC. Cecil textbook of medicine. Vol.1. 21th ed. WB Saunders Co, 2000: 103.
- 2- Wal PD, Melozoc R, Textbook of pain. Vol.1. 2nd ed. churchill livengstone, 1991.
- 3- Vardi J, Sabet Kasaei M, Kamalinejad M, Sharif S. Evaluation of antinociceptive effect of *Satureja hortensis* linn seed aqua extract in male rat. *Phys & Pharmacol J* 1383; 8(2): 163-5.
- 4- Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals review of pharmacology and Toxicology* 1993; 33: 435-465.
- 5- Mokhtari M, Shariati M, Sadeghi N. Evaluation of antinociceptive effect of alcoholic extract of *Juglans regia* leaves on morphine- induced analgesia using of formalin test. *Medicine Jour of Islamic Azad univ* 2008; 18(2): 85-90.
- 6- Sayyah M, Hadidi N, Kammali M. Analgesic and antiinflammatory activity of *Lactuca sativa* seed extract in rats. *J Ethnopharm* 2004; 92: 325-329.
- 7- Zargari A. *Medicine plant*. 6th ed. Tehran uni, 1375: 285-300.
- 8- Xiangfei L, Shane A, Marisa B, John P, Kequan Z. Cecil lettuce (*Lactuca sativa* L.) *Scientia Horticulturae*, 2009. (Epub of head).
- 9- Wesołowska A, Nikiforuk A, Michalska K, Kisiel W, Chojnacka W, Jcjk E. Analgesic and sedative

ریشه کاهو حاوی استتاریک اسید است (11). عصاره آبی *Channa striatus* حاوی اسیدهای چرب اولئیک، استتاریک، لینولئیک و آراشیدونیک است که به نظر می رسد نقش کلیدی در فعالیت ضدردی این عصاره داشته باشد (29).

با توجه به تاثیر عصاره گیاه در دو فاز اول و دوم درد به نظر می رسد عصاره گیاه هم از طریق سیستم عصبی مرکزی و هم محیطی موجب اثرات ضدردی می شود و از طرف دیگر عصاره مذکور احتمالاً از طریق اپیوئیدهای درونزا بر درد اثر می کند، زیرا با استفاده از نالوکسان اثر ضدردی عصاره از بین می رود.

activities of lactucin and some lactucin-like guaianolides in mice. *J Ethnopharmacol* 2006: 254-8.

10- Sobolev AP, Segre AL, Giannino D, Mariotti D, Nicolodi C, Brosio E, Amato ME. Strong increase of foliar inulin occurs in transgenic lettuce plants (*Lactuca sativa* L.) overexpressing the Asparagine Synthetase a gene from *Escherichia. Coli* *J Agric Food Chem* 200; 55(26): 10827-31.

11- Jun Gu Lee A, Byoung Yil Lee B, Hee Jae Lee B. Accumulation of phytotoxic organic acids in reused nutrient solution during hydroponic cultivation of lettuce (*Lactuca sativa* L.). *Scientia Horticulturae*, 2006:119-128.

12- Shariat S. extracts and exploits the effective materials from medicine plant and identification and evaluation of them. *Pub of Mani (Iran)*, 1371: 14-54.

13- Ramezani M, Nasri S, Yassa N. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of isolated fraction from *Apium graveolens* seeds in mice. *Pharmaceutical Biolog* 2009; 47(8): 740-43.

14- Nasri S, Ramezani M, Yassa N. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of hydroalcoholic extract of *Apium graveolens* seeds in mice. *Shahrecord med univ J* 1387; 4(10): 25-31.

15- Taherian A, Dehghanian M, Vafaei A, Sadeghi H, Gorji MH. Evaluation of the effect of *Oeniculum vulgare* aqua extract on inflammatory and neurogenic pain in mice in formalin test. *Kordestan med uni J* 1386: 28-35.

- 16- Haydari M, Ranjbar K.M, Dadvand A, Jalali S. Antinociceptive effect of metanolic extract of *Teucrium polium* in mice. *Kerman med uni J* 1378; 6(2): 67-76.
- 17- Haghparast A, Mobasher M. Role of Glutaminergic receptors in the rostral ventromedial medulla on antinociceptive effect of Gabapantone in rat. *Tabibshargh (Iranian Journal)* 1385; 2: 81-91.
- 18- Haydari M, Abbasifard M. Evaluation of Antinociceptive effect of *Brassica nigra* in mice. *Mazandaran med Uni J* 1381; 12(34): 18-26.
- 19- Mahdavi VM. A preface on methodology of pain study and research. *Tehran Uni* 1374: 41-44.
- 20- Tariq M, Ageel AM, ALYahya MA, Mossa JS, Said MS. Anti-inflammatory activity of *Teucrium polium*. *Int J Tissue React* 1989; 11(4): 185-188.
- 21- Capasso F, Cerri R, Morrica P, Senatore F. Chemical composition and anti inflammatory activity of an alcoholic extract of *Teucrium polium* L. *Boil Soc Ital Biol Sper* 1983; 59(11): 1639-1643.
- 22- Bang JS, Oh da H, Choi H, Sur B, Lim S, Kim J, Yoo M, Hahm D, Kim K. Antiinflammatory and antiarthritic effects of piperine in human interleukin 1 beta- stimulated fibroblast-like synoviocytes and in rat arthritis models. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(2), R49. (Epub 2009 Mar 30).
- 23- Viana AF, Maciel IS, Motta EM, Leal PC, Pianowski L, Campos MM, Calixto JB. Antinociceptive activity of *Trichilia catigua* hydroalcoholic extract: New evidence on its dopaminergic effects. *Evid Based complement Alternat Med*, 2009. [Epub ahead of print].
- 24- Gromek D, Kisiel W, Klodzinska A, Chojnacka Wojcik E. Biologically active preparations from *Lactuca virosa* L. *Phytotherapy Research* 1992; 6: 285-7.
- 25- Funke I, Siems WE, Schenk R, Melzig M. *Lactuca visra* L. and *Lactucarium*: A molecular-pharmalogical essay of analgesic potency. *Phytother* 2002; 23(1): 40-45.
- 26- Li ZW, Zhang J, Ouyang CH, Li CY, Zhao FB, Liu YW, Ali YX, Hu WP. Potentiation by win 55, 212-2 of GABA-activated currents in rat trigeminal ganglion neurons. *Br J Pharmacol*, 2009. [Epub ahead of print].
- 27- Zhou J, Yang G, Tao L, Yu J, Jiang Y, Oxymatrine-carbenoxolone sodium inclusion compound induces antinociception and increases the expression of GABA(A) alpha1 receptors in mice. *Eur J Pharmacol* 2010; 626(2-3): 244-9.
- 28- Nishiyama T. Interaction between midazolam and epibatidine in spinally mediated antinociception in rats. *J Anesth* 2009; 23(3): 370-7.
- 29- Zakaria ZA, Mat Jais AM, Goh YM, Sulaiman MR, Somchit MN. Amino acid and fatty acid composition of an aqueous extract of *Channa striatus* (Haruan) that exhibits antinociceptive activity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(3):198-204.