بررسی اثرات ضددردی پی‌پرین
با استفاده از Hot-Plate و تست فرمالین در موش

دکتر علی‌اکبر مقدم‌نیا*[۱]، دکتر لیلا حسینی‌مطلق[۲]، دکتر محبوبه جندقی‌جعفری[۲]

چکیده

مقدمه و هدف: فلفل سیاه در طب سنتی گاهی به عنوان مسکن درد (به ویژه دندان درد) مورد استفاده بوده و مطالعاتی برای یافتن مکانیسم آن صورت گرفته است. این مطالعه اثرات ضددردی پی‌پرین (ماده مؤثره فلفل سیاه) را به دو روش Hot-Plate و فرمالین تست مورد مقایسه قرار می‌دهد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی به صورت randommized controlled trial روی موش‌های سوری که به صورت گروه‌های کنترل و مورد تقسیم‌بندی شدند، انجام گردید. برای بررسی درد از دو روش صفحه داغ (Hot-Plate) و فرمالین تست استفاده شد. در تست فرمالین علاوه بر اثرات بر درد حاد اثرات پی‌پرین بر درد مزمن (فاز دوم درد) نیز بررسی گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری تی و ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: پی‌پرین به تنهایی در زمان تحمل حیوان روی صفحه داغ تفاوت معنی‌داری با گروه سالین نشان نداد. در حالی که پی‌پرین در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۷۵ mg/kg به همراه مرفین (۱۰mg/kg) سبب افزایش قابل توجه و معنی‌داری در زمان تحمل حیوانات نسبت به گروه سالین و گروه مرفین به تنهایی شده است. اما در تست فرمالین، پی‌پرین به تنهایی توانست اثرات قابل توجهی در کاهش آثار دردناک فرمالین در حیوان ایجاد نماید. این اثرات با اثر مرفین تنها قابل مقایسه است. پی‌پرین سبب کاهش در عوارض تست فرمالین در فاز اول درد گردید. نالوکسان در تمامی موارد، سبب حذف این اثرات شد. در هر دو تست فرمالین و Hot-Plate اثرات پی‌پرین وابسته به دوز بود.

نتیجه‌گیری: پی‌پرین از طریق مرکزی عمل می‌کند و اثرات آن روی سیستم اوپیوئیدی به صورت تقویت اثرات اوپیوئیدها ظاهر می‌شود و همچنین اثرات آن کاملاً وابسته به دوز است و با آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی حذف می‌شود.

واژه‌های کلیدی: فلفل سیاه، پی‌پرین، فرمالین تست، Hot– Plate

---

*۱ - دانشیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل، نشانی: بابل، خ گنج افروز، دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکدهٔ پزشکی گروه فارماکولوژی، کد پستی ۴۷۱۷۶، تلفن: ۲۲۷۶۶۷-۰۱۱۱، پست الکترونیک: moghadamnia@yahoo.com

۲ - دندانپزشک عمومی

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

در گذشته پزشکان برای درمان بیماری‌ها از گیاهان استفاده می‌کردند. قدمت استفاده از گیاهان دارویی در مصر ، هند ، چین و ایران از سایر کشورها بیشتر است و کلاً کشورهای آسیای شرقی و مناطق بین‌النهرین سابقه غنی از درمان بیماری‌ها با گیاهان دارویی دارند (۱).

فلفل قرمز یکی از این گیاهان است. به طوری که ابن‌سینا در کتاب قانون خود از آن به عنوان محرک دستگاه گوارش و همچنین برطرف کننده سردرد یاد می‌کند(۲). فلفل سیاه گیاهی است که از دیرباز در طب سنتی به عنوان مسکن دردهای مختلف به کار می‌رفته است. فلفل سیاه از قدیم به‌عنوان ادویه و دارو کشت می‌شد و نیز به صورت یک کالای تجارتی زنده بود. گفته شده است که آتیلا در محاصره روم ، ۱۳۶۰ کیلوگرم فلفل به‌عنوان غرامت جنگی درخواست کرد (۳). در طب سنتی اسلامی از فلفل سیاه در درمان دندان درد ، سرفه ، سینه درد و به‌عنوان ماده جاذب و گدازنده ، زداینده ، مسکن درد و آرام‌بخش اعصاب ، هضم کننده و بادشکن و اشتهاآور استفاده می‌شود و همچنین برای گرم کردن عصب و عضله و تسکین درد و پیچش روده نیز مفید بوده است (۲و۴).

فلفل سیاه[۱] در تیره پی پراسه[۲] قرار دارد. گیاهان این تیره به صور مختلف مثل درختچه با ساقه راست و یا به صورت بالارونده رشد می‌کنند. فراوانی آنها بیشتر در هندوستان، نواحی گرم آمریکا و جنوب آسیاست. به ندرت نیز در بعضی نواحی آفریقا یافت می‌شود. در طی سنتی اسلامی نیز فلفل سیاه به‌عنوان جاذب ، گدازنده ، زداینده مسکن درد و آرام‌بخش اعصاب ، دندان درد ، سرفه و سینه درد ، هضم‌کننده ، بادشکن ، اشتهاآور و یک چاشنی تند مؤثر غذایی استفاده شده است. دارای اثر ضدعفونی کننده[۳] در مجرای گوارشی و سیستم گردش خون می‌باشد. روغن فلفل نیز برای دردهای روماتیسمی و دندان درد ، مفید است. فلفل تب‌بر ، ضدعفونی کننده و ضد باکتری بوده (۳و۵) و در درمان کچلی (به صورت پماد) به کار رفته است (۶). عامل اصلی آثار فلفل سیاه آلکالوئیدی بنام پی‌یرین می‌باشد (۸-۶). امروزه از پی‌یرین برای مقاصد مختلف درمانی و تجربی استفاده می‌شود. پی‌یرین دارای اثر محافظتی در برابر تغییرات اکسیداتیو مواد کارسینوژن است و پی‌یرین با منع پراکسیداسیون لیپید مانع این تغییرات اکسیداتیو می‌شود (۹). همچنین دارای اثر ضد التهابی است که این عمل را از طریق ممانعت عمل رادیکال‌های آزاد انجام می‌دهد. یعنی پی‌یرین دارای اثر آنتی اکسیدان روی رادیکال‌های آزاد می‌باشد و قادر به محافظت از بافت‌ها در برابر صدمات Preoxidative می‌باشد (۱۰).

در فهرست آثار پی‌یرین اثر ضددردی آن برجسته است که به نظر می‌رسد چنین اثراتی ناشی از تاثیر بر نوروترانسمیترهایی چون کاتکول‌آمین‌ها و سروتونین باشد (۱۱). همچنین اثر ضددردی پی‌یرین را مشابه ماده دیگری بنام کپسایسین (ماده مؤثره فلفل قرمز) ذکر می‌کنند. کپسایسن با مکانیسم‌هایی مثل کم کردن مقدار ماده P و انسداد کانال‌های پتاسیم و سایر مکانیسم‌ها، اثرات بی‌دردی خود را القاء می‌کند (۱۴-۱۲). بنابراین به نظر می‌رسد که ماده مؤثر فلفل سیاه نیز روی گیرنده‌های اوپیوئیدی اثرگذار باشد. به عبارت دیگر اثر ضددردی آن ناشی از واسطه اوپیوئیدی است (۱۵). بر اساس این فرضیات ، این مطالعه ضمن بررسی اثرات ضددردی

[۱] *Pipper nigram*
[۲] *Piperaceae*
[۳] *antiseptic*

Archive of SID
www.SID.ir

پـــی‌یـــرین ، دو روش Hot-Plate و فرمـــالین تســـت را در موش‌های سوری در سنجش درد با هم مقایسه می‌کند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی[1] به شرح ذیل اجرا شد:

الف) حیوانات آزمایشگاهی و شرایط نگهداری

حیوانات مورد آزمایش موش‌های سوری نر سفید[2] بـه وزن تقریبی ۳۰-۲۰ گرم بودنـد کـه از انستیتو پاستور تهـران تهیـه شدند. قبل از انجام آزمایش موش‌ها در محیطـی آرام و دور از استرس (۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی) و در قسمت‌های جداگانه نگهداری می‌شدند. درجه حرارت آزمایشگاه در طـی آزمایش‌ها در حدود۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد بود.

ب) مواد و دستگاه مورد استفاده و استخراج آنها

مواد : فلفل سیاه ، به صورت دانه‌های خشک فلفـل سـیاه بـا نام علمی[3] از منابع معتبر گیاه‌شناسی (هرباریم رضائیان، تهران)، محلـول پتـاس (Merk) الکلـی ۱۰درصـد ، اتانـل (۹۵ درجـه، Merk) و مرفین (به صورت پودر سـاخت تولیـد دارو، ایـران)، نالوکسـان (بـه‌صـورت پـودر، سـاخت تولیـد دارو، ایـران)، گلیسیرین (Merk)، فرمالین ۰/۵درصد (Merk) استفاده شدند.

وسایل مورد نیـاز: دسـتگاه سوکسـله (شـرکت سـامان طـب، ایران) دستگاه Hot-Plate (شرکت پویای ارمغان مشهد، ایران)

استخراج پی‌یرین: کلیه مراحـل اسـتخراج ، شناسـایی و تهیـه محلول‌های دارویی حاوی پی‌یرین بر طبق مطالعـه قبلـی انجـام گردید (۱۵).

ج) روش کار

آزمایش‌های سـری Hot-Plate : در ایـن آزمـایش‌هـا ۱۰ سـری ۶تایی ، موش سوری بـه وزن یـاد شـده انتخـاب و بـه دودسـته تقسیم شدند.

- **دسته اول :** در این دسته ۴ سری ۶ تایی ، مـوش انتخـاب و دوزهـای mg/kg ۲۵، ۵۰ و ۷۵ پـی‌یـرین و ml/kg ۱۰ سـالین تزریق گردید.

- **دسـته دوم :** بـه ۳ سـری ۶ تـایی ، از مـوش‌هـا ، دوزهـای mg/kg ۲۵، ۵۰ و ۷۵ پی‌یرین به همراه mg/kg۱۰ مرفین تزریق گردید (۵ دقیقه بعد از مرفین، تزریق پی‌یـرین انجـام شـد). بـه ۳سری دیگر داروهای مرفین (mg/kg ۱۰ به‌صورت جلـدی) و نالوکسان (mg/kg ۱) به فاصله ۱۰ دقیقـه و سـالین (ml/kg۱۰) به عنوان گروه شـاهد ، تزریـق گردیـد. تزریـق‌هـای مـرفین بـه صورت زیر جلدی و سایر مواد از طریق داخل صفاقی صورت گرفت.

مراحل مختلف آزمایش‌ها : دستگاه Hot-Plate در واقـع یـک صفحه می‌باشد که به وسیله جریان الکتریسته داغ مـی‌شـود. در آزمایش ما ، تمامی موش‌ها قبل از تزریق روی این صفحه کـه در اینجا تا حد ۵۵ درجه سانتی‌گراد داغ می‌شود ، قـرار گرفتـه و زمان شروع (صفر) مشخص می‌شود. به محض شروع لیسیدن دست‌ها یا تغییر خاص در قدم‌گذاری موش‌هـا ، میـزان تحمـل پایه حیـوان ثبـت مـی‌گـردد. پـس از آن برحسـب گـروه‌هـای تزریق، سالین و دارو تزریق می‌شود. سپس ۱۵-۱۰ دقیقه بعد از تزریق و به دنبـال آن ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقـه بعـد ، میـزان تحمـل آنها سنجیده و با میزان تحمل پایه مقایسـه مـی‌گـردد. حـداکثر زمان درنظر گرفته شده برای سطح تحمـل مـوش‌هـا[4] ۴۰ ثانیـه می‌باشد.

آزمایش‌های سری فرمالین

در این سری ، ۶ گروه موش سوری ۶ تایی انتخـاب شـده و به دو گروه تقسیم شدند:

دسـته اول : بـه ۴ گـروه از مـوش‌هـا ، بـه ترتیـب دوزهـای

[1] *randomized controlled trial*
[2] *albino*
[3] *pipper nigrum*
[4] *cut off time*

Archive of SID
www.SID.ir

۲۵ mg/kg، ۵۰ و ۷۵ پی‌یرین و یک گروه شاهد ۱۰ml/kg سالین تزریق گردید.

دسته دوم : در دو گروه از موش‌ها ، مرفین تنها ۱۰mg/kg و یا مرفین و نالوکسان به فاصله ۱۰ دقیقه تزریق گردید. تزریق مرفین به صورت زیر جلدی و سایر داروها داخل صفاقی بود. تزریق هر یک از داروها در تست فرمالین ، ۱۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین باید انجام شود.

مراحل کار: موش‌ها بعد از تزریق هر یک از داروها به مدت ۱۵ دقیقه روی سطح بلندی در زیر قیف نگه داشته می‌شوند. بعد از ۱۵ دقیقه ، حیوان را از زیر قیف بیرون آورده و در حدود ۲۰-۱۵ میکرولیتر فرمالین (۰/۵درصد) ، به‌صورت زیرجلدی روی پای راست یا چپ حیوان (در هر سری یکسان) تزریق گردید. در این مرحله حیوان را زیر قیف روی سطح بلندی با آینه‌ای با زاویهٔ ۴۵ درجه در زیر قرار داده (به مدت ۳۰ دقیقه) ، سپس پاسخ در برابر درد در محدوده زمانی ۳۰ دقیقه (هر ۵ دقیقه) برحسب ثانیه ثبت ، می‌شود. تست فرمالین ، یکی از تست‌های استاندارد در مورد اندازه‌گیری پاسخ در برابر درد است. در عبارت است از مجموع زمان‌هایی (برحسب ثانیه) که صرف تکان دادن ، لیسیدن یا گازگرفتن پای تزریق پای تزریق شده ، می‌باشد. این زمان‌ها هر ۵ دقیقه اندازه‌گیری شده و مقدار عددی آن معرف میزان درد ایجاد شد ، در نتیجه تزریق فرمالین به کف پای حیوان به حساب می‌آید (۴).

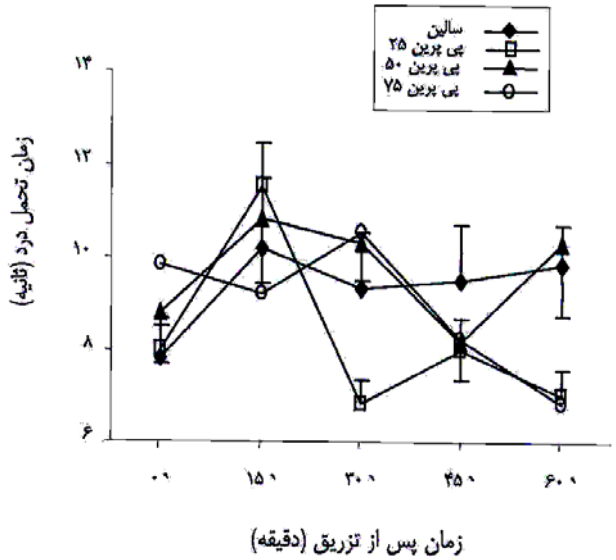
د)آنالیز آماری

پس از انجام آزمایش‌ها و جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از برنامه آماری PCS [1] و آزمون‌های تی و Newman-Keulls و آنالیز واریانس [2] داده‌های مربوطه با هم مقایسه شدند و اختلاف در هر نقطه با $p<0/05$ دارد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

الف) یافته‌های مربوط به تست Hot-Plate

۱ – یافته‌های پی‌یرین تنها : در این آزمون ابتدا از پی‌یرین تنها برای یافتن اثرات احتمالی آن روی درد استفاده شد. یافته‌ها نشان داد که پی‌یرین به تنهایی نمی‌تواند اثر قابل توجهی روی تحمل حیوان روی صفحهٔ داغ اعمال نماید. در گروهی که به تنهایی از پی‌یرین استفاده شد ، در مقایسه با سالین در هیچ‌یک از دوزهای پی‌یرین تفاوت معنی‌داری در تحمل حیوان به درد دیده نشد. نمودار ۱ اثر دوزهای مختلف پی‌یرین را بر تحمل حیوان در تست Hot-Plate نشان می‌دهد.



نمودار ۱: میانگین±انحراف معیار زمان‌های تحمل درد پس از قرارگیری بر صفحهٔ داغ نسبت به زمان‌های سنجش برحسب ثانیه در موش‌های سوری در دو گروه سالین (۱۰ml/kg) و پی‌یرین در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها. هر نقطه مربوط به حداقل ۶سر موش می‌باشد.

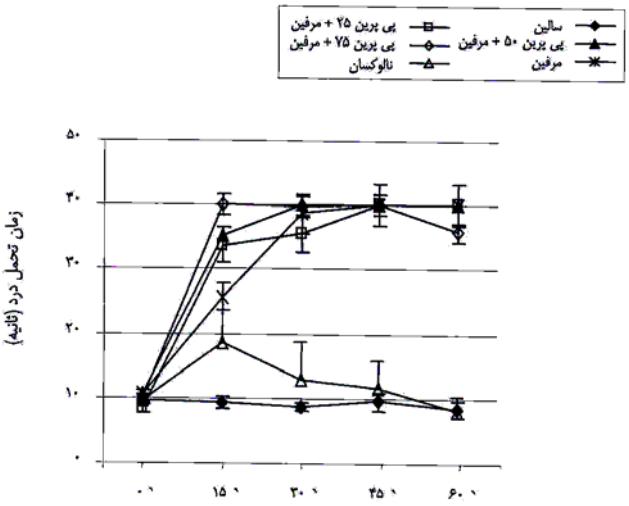
همان‌گونه که نشان داده شده است ، اثرات دوزهای مختلف چندان تفاوتی باهمدیگر ندارند. تنها در دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش از پی‌یرین و در دقیقهٔ ۳۰ تفاوت نسبتاً واضحی با سایر دوزها و نیز اثر سالین دیده

[1] *Pharmacological calculation system*
[2] *ANOVA*

www.SID.ir

می‌شود.

۲ - یافته‌های پی‌یرین و مرفین : اثرات دوزهای مختلف پی‌یرین در حضور مرفین بررسی گردید. نمودار ۲ این اثرات را نشان می‌دهد.



نمودار ۲ : میانگین ±انحراف معیار زمان‌های تحمل درد پس از قرارگیری بر صفحهٔ داغ نسبت به زمان‌های سنجش بر حسب ثانیه در موش‌های سوری در دو گروه سالین (۱۰ml/kg) و پی‌یرین در دوزهای ۲۵ ، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها به همراه مرفین. دوز مرفین (۱۰mg/kg) و نالوکسان (1mg/kg)می‌باشد. هر نقطه مربوط به حداقل ۶ سر موش می‌باشد. پی‌یرین در تمامی دوزهای مورد استفاده تفاوت معنی‌داری با نتایج سالین نشان داده است (P<۰/۰۱).

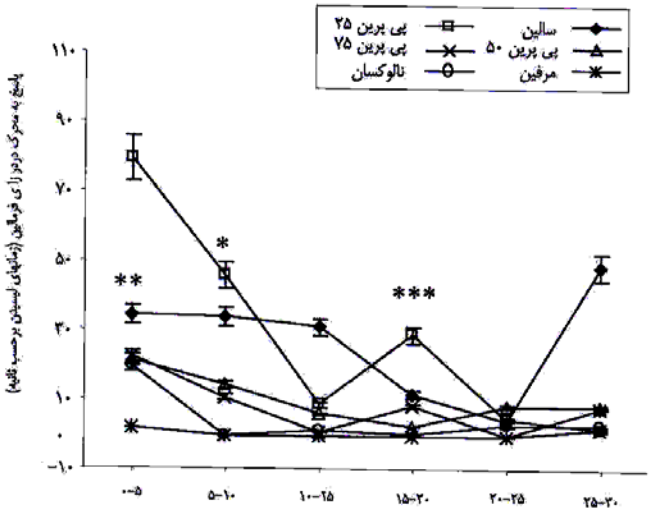
در این نمودار ۶ گروه از داده‌ها نشان داده شده است که مربوط به ۶گروه از موش‌ها می‌باشد. گروه اول ، داده‌های مربوط به گروه سالین است که یافته‌های آن بدون تفاوت چشمگیری نسبت به زمان‌های تست پیش رفته است. همچنین گروه آخر از داده‌ها گروه مربوط به دریافت‌کنندگان نالوکسان (۱ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن موش) می‌باشد. با توجه به این که نالوکسان به‌عنوان پادزهر اختصاصی مرفین هیچ اثر آگونیستی ندارد ، لذا انتظار می‌رفت که اثرات چندانی روی تحمل حیوان به عامل دردزا نداشته باشد که این مسأله نیز نشان داده شده است (نمودار ۲). همانگونه که مشخص شده است اثرات نالوکسان به تنهایی فقط با اثرات سالین قابل مقایسه است. اما در گروه‌های باقی‌مانده از این سری از آزمایش‌ها ، گروه مرفین به تنهایی در دوز ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن موش ، اثرات قابل توجهی نسبت به گروه سالین یا نالوکسان نشان داده است. گروه‌های باقی‌مانده دوزهای مختلف پی‌یرین می‌باشند که به همراه مرفین اثرات قابل توجهی نشان داده‌اند. به طوری که مشخص شده است پی‌یرین حتی اثرات مرفین را به طور قابل ملاحظه‌ای تقویت کرده است. در نمودار ۲ ، می‌توان به اثر دوز ۷۵ پی‌یرین خصوصاً در دقیقهٔ پانزدهم توجه نمود که تفاوت قابل توجهی از نظر آماری نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱). در حالی که ارزشP، در همین زمان برای گروه مرفین تنها فقط ۰/۰۵ است. نتایج آزمون آماری کروسکال‌والیس در گروه‌های مختلف تفاوت‌های معنی‌داری را نشان داد. تفاوت بین گروه‌ها در شمارش زمان ۵-۰ ، ۱۰-۵ و ۲۰- ۱۵ به ترتیب با P کمتر از ۰/۰۱ ، ۰/۰۰۵ و ۰/۰۵ معنی‌دار بود.

ب) یافته‌های مربوط به تست Formalin

درد ایجاد شده به وسیلهٔ فرمالین در کف پای حیوان، معمولاً دارای دو فاز حاد و مزمن است. در فاز حاد مکانیسم‌های احساس درد معمولی با واسطه‌های پپتیدی دخیل هستند در حالی که در درد مزمن پروستاگلاندین‌ها دخیلند. هدف این مطالعه ، بررسی درد مزمن نبوده است. یافته‌های این آزمون نشان داد که پی‌یرین به تنهایی توانست اثر قابل توجهی در کاهش آثار دردناک فرمالین در حیوان ایجاد نماید. با توجه به نمودار ۳ مشخص می‌شود که این اثر با اثر مرفین قابل مقایسه است. در نمودار ۳ مشخص می‌شود که به غیر از اثر پی‌یرین آن‌هم در زمان ۵-۰ ، که نشان می‌دهد حساسیت به درد پس از تزریق فرمالین بیشتر می‌شود ، در بقیهٔ موارد اثرات قابل توجهی از پی‌یرین در دوزهای مختلف در افزایش زمان

Archive
www.SID.ir

تحمل به اثرات تحریک کنندهٔ فرمالین مشهود است. به عبارت دیگر حتی پی‌یرین توانسته است بدون حضور مرفین سبب کاهش زمان پاسخدهی به محرک دردزای فرمالین در حیوانات گردد.



محدودهٔ زمانی پس از تزریق فرمالین (دقیقه)

نمودار ۳: میانگین ±انحراف معیار زمان‌های بروز پاسخ به درد در مقابل فرمالین تزریق شده بر حسب ثانیه در موش‌های سوری در دو گروه سالین (۱۰ml/kg) و پی‌یرین در دوزهای ۲۵ ، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها در محدودهٔ زمانی پس از تزریق فرمالین. دوز مرفین (۱۰mg/kg) و نالوکسان (1mg/kg) می‌باشد. هر نقطه مربوط به حداقل ۶ سر موش می‌باشد.

**** P<۰/۰۵ ، ** P<۰/۰۱ ،*** P<۰/۰۰۵***

اثر سالین در زمان ۳۰-۲۵ نشان می‌دهد که علی‌رغم گذشت حدود ۳۰ دقیقه از شروع تست ، حیوانات هنوز حساس و واکنش دهنده به محرک اولیهٔ فرمالین هستند. به‌عبارت دیگر اثرات فرمالین در فاز دوم درد شروع می‌شود که سالین از عهدهٔ آن برنمی‌آید. در حالی که دوزهای مختلف پی‌یرین با مرفین در این مورد قابل مقایسه هستند که نشان دهندهٔ مؤثر بودن پی‌یرین در تست فرمالین به تنهایی حتی در فاز دوم درد است. که البته باید با استفاده از داروهای NSAIDs این مسأله تأیید شود.

بحث

در این مطالعه آثار ضد دردی پی‌یرین (آلکالوئید فعال فلفل سیاه) در دو روش Hot-Plate و فرمالین تست مورد بررسی قرار گرفت. در تست فرمالین علاوه بر اثرات بر درد حاد اثرات پی‌یرین بر درد مزمن (فاز دوم درد) نیز بررسی شد. با توجه به یافته‌ها مشخص شده است که در روش Hot-Plate پی‌یرین به تنهایی علی‌رغم افزایش ظاهری در تحمل حیوان در روی صفحه داغ ، ولی تفاوت معنی‌داری با گروه سالین نشان نداد. در حالی که پی‌یرین (در تمامی دوزهای ۲۵ mg/kg ، ۵۰ و ۷۵) به همراه مرفین (۱۰mg/kg) سبب افزایش قابل توجه و معنی‌داری نسبت به گروه سالین در زمان تحمل حیوانات شده است (P<۰/۰۱). علاوه بر این نسبت به گروه مرفین به تنهایی نیز افزایش قابل ملاحظه‌ای نیز ایجاد کرده است (نمودارهای ۱و۲). نتیجه مشابهی با پی‌یرین در تست Tail-Flick قبلاً نشان داده شده است (۱۵). لذا این یافته‌ها با یافته‌های قبلی نیز تایید می گردد. احتمالاً پی‌یرین با تسهیل در مسیرهای عصبی سبب بهبود عملکرد مرفین و احیاناً اوپیوئیدهای درونزا می‌شود. چرا که با بستن گیرنده‌های Mمرفین و سیستم اوپیوئیدهای در CNS با استفاده از نالوکسان این اثرات مسدود می‌شوند.

تأثیر دوزهای مختلف نیز قابل توجه می‌باشد. به طوری که هر قدر دوز پی‌یرین بیشتر می‌شود اثرات تقویتی مرفین نیز افزایش می‌یابد. لذا می‌توان گفت که اثر افزایشی پی‌یرین تا حد زیادی وابسته به دوز می‌باشد. جستجو در مکانیسم اثرات این ماده نشان می‌دهد که پی‌یرین قادر است احساس درد را کاهش دهد. اما قادر نیست آنرا به طور کامل حذف نماید و به همین دلیل تنها قادر است اثرات مرفین را تقویت نماید. این مسأله ممکن است مربوط به اثرات متنوع ماده بر عناصر داخل

Archive
www.SID.ir

سلولی عصبی باشد. البته ممکن است بسیاری از این اثرات ناشی از انسداد کانال‌های یونی از جمله کانال پتاسیم ناشی از عملکرد پی‌یرین باشد (۱۶). پی‌یرین قادر است ایمونوفلورسانس کوله سیستوکینین (CCK) را در سلول‌های نخاعی موش صحرایی کاهش دهد (۱۷) و این مسأله می‌تواند توجیه‌گر کاهش غلظت مادهٔ P در صورت استفاده از پی‌یرین باشد.

البته مصرف مکرر پی‌یرین ، در موضع سبب عوارضی مثل خارش می‌گردد. در این خصوص ممکن است دپولاریزاسیون غشاء و باز شدن کانال‌های یونی حساس به کاتیون داخلی باشند (۱۸). فعال شدن ناشی از پی‌یرین ، به وسیله یک گیرنده اختصاصی غشایی انجام می‌گردد (۱۹). پی‌یرین قادر است کانال‌های کاتیونی غیرانتخابی را در سطح غشاء باز کرده و تبادلات یونی را تحت تاثیر قرار دهد. این اثرات ممکن است فعالیت‌های نوسیسپتیو (دردزایی) این دو ترکیب را توجیه نماید (۱۸). مطالعات نشان می‌دهند که نورون‌های کشت داده شده عصب تری ژمنیال (TG) ، با فعالیت آهسته‌ای به پی‌یرین پاسخ می‌دهند و نیز سبب طولانی شدن جریان تبادل امواج غشایی می‌شود. البته در مورد آثار پی‌یرین روی التهاب اختلاف نظر وجود دارد ولی نتایج حاکی از حمایت از پی‌یرین به عنوان یک عامل ضد التهاب بیشترند. اثرات تسکینی پی‌یرین بر روی مواضعی از بدن که دردناک هستند، نیز نشان داده است (۲۰). شاید این اثرات تسکینی موضعی[۱] ناشی از اثر تحریک متقابل موضعی[۲] باشد که بسیاری از مسکن‌ها از جمله L-menthol و camphor thymol و متیل‌سالیسیلات و نیز capsaicin (یکی از مواد مهم فلفل قرمز) باشد.

هرچند تحقیقات کمی روی اثرات اثر تحریک متقابل موضعی صورت گرفته است ، شاید این آثار ارتباطی با سنتز پروستاگلاندین‌ها داشته باشد ولی در بعضی مطالعات مشخص شده است که بسیاری از این مواد مثل L-menthol اثر برجسته‌ای از خود در فاز اولیه پاسخ به درد (۵-۰ دقیقه) نشان می‌دهد. البته اثرات محدودی ناشی از مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها نمی‌باشد و احتمالاً در اثر تحریک سطحی و تاثیر در ترشح ماده P است. در نتیجه به نظر می‌رسد که اثرات پی‌یرین روی درد ، التهاب و تسکین دردهای سطحی با واسطه سیستم اوپیوئیدی می‌باشد. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که پی‌یرین قادر است روی گیرنده‌های اوپیوئیدی اثر گذارند (۴و۱۲و۲۱). اما یافته‌های مربوط به تست فرمالین جالب توجه می‌باشد. به طوری که پی‌یرین حتی به تنهایی توانست اثر قابل‌توجهی در کاهش آثار دردناک فرمالین در حیوان ایجاد نماید. این اثرات با اثر مرفین تنها قابل مقایسه است (نمودار ۳). درد ایجاد شده در تست فرمالین اساساً دارای دو فاز است. فاز اول ، فاز درد حاد است که در اثر تحریک مستقیم گیرنده‌های درد در پای حیوان بوده و پاسخ مناسبی به مهار کننده‌های اوپیوئیدی نشان می‌دهد. اما فاز دوم که از دقیقه ۲۰-۱۵ شروع می‌شود ، فاز مزمن درد می‌باشد که با التهاب و تورم در موضع همراه است و در نتیجه سنتز پروستاگلاندین می‌باشد. می‌توان گفت که این اثر پی‌یرین از طریق گیرنده‌های مرفین واسطه‌گری شده و یک اثر مرکزی است. ولی خلاف این اثر قبلاً نیز به اثبات رسیده است (۴). البته این کاهش در دقایق پایانی (فاز دوم درد) نیز مشهود است ولی در مقایسه با مرفین چندان اثر آن قابل توجه نمی‌باشد و به نظر نمی‌رسد که با داروهای NSAID تقویت شود. این یافته نقیض یافته‌های قبلی درد می‌باشد (۴). یعنی به نظر می‌رسد با توجه به نتایج مختلف اثرات پی‌یرین در تست‌های مختلف ضددردی ، نمی‌توان

---

[۱] *Topical*
[۲] *Counterirritation*

Archive of SID
www.SID.ir

برای آن اثر محیطی قائل شد. نالوکسان در تمامی موارد سبب حذف این اثرات می‌شود. اثرات پی‌یرین در مورد تست فرمالین نیز کاملاً به طور وابسته بر دوز بوده است. بالاخره می‌توان نتیجه‌گیری نمود که پی‌یرین از طریق مرکزی عمل نموده و اثرات آن روی سیستم اوپیوئیدی به‌صورت تقویت اثرات اوپیوئیدها ظاهر می‌شود. همچنین اثرات آن کاملاً وابسته به دوز بوده و با آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی حذف می‌گردد. در خصوص علت اثرات پی‌یرین به تنهایی در مورد تست فرمالین در مقایسه با پی‌یرین تنها در سایر تست‌ها (Tail-Flick, Hot-Plate) در کاهش میزان عوارض درد ، باید گفت که این تفاوت ، ریشه در نوع تست به کار رفته دارد. چنانچه مشخص است در تست فرمالین حیوان متحمل استرس شدید درد می‌شود ، به طوری که عوارض شدیدی نشان داده و شدیداً دچار استرس می‌شود و استرس نیز متقابلاً سبب تحریک اثر مرفین‌ها و اوپیوئیدهای درون‌زا (۱۲و۲۲) می‌گردد و بنابراین زمینه را برای بروز آثار مرکزی پی‌یرین مساعدتر می‌نماید. بنابراین می‌توان گفت که پی‌یرین در شرایط استرس بهتر سبب کاهش آثار درد می‌گردد. پیشنهاد می‌شود که در مورد اثرات پی‌یرین بر التهاب ، در مطالعات تکمیلی مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به تاکیدات فراوان به اثرات مختلف این ماده در طب سنتی ، می‌توان امیدوار بود که در آینده این ماده بیشتر در سیستم‌های دارویی مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از خانم‌ها ماریا هاشمی ومریم ذاکرعباسیان کارشناسان محترم آزمایشگاه فارماکولوژی و آقای اسداله‌زاده متصدی محترم آزمایشگاه به خاطر همکاری‌های صمیمانه‌شان تشکر می‌گردد.

منابع

۱) ولاک. ج ، استودلاج، گیاهان دارویی. ترجمه ساعد زمان. انتشارات ققنوس. ۱۳۷۶. صفحات ۷ تا ۳۸.

۲) شیخ الرئیس بوعلی سینا. قانون در طب. کتاب دوم. مترجم: شرفکندی عبدالرحمن. انتشارات سروش (تهران). ۱۳۶۲. صفحات ۱۳۵ تا ۱۳۶.

3) Chevqller HA. The Encylopediat of medicinal plants. Doling Kinder Sicy Publish. 1996.

۴) حیدری م، شریفی ف، ارونگی ب، سلیمانی بفرویی م. بررسی اثر ضددردی عصاره هیدروالکلی زنجبیل و فلفل سیاه به روش Tail-Flick در موش سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان. ۱۳۷۶. دوره چهارم. شماره ۳. صفحات ۱۰۷ تا ۱۱۳.

5) Hou CY, Zhang JQ, Zhang YM, Liu YL. Studies on the chemical constituents of piper macropodum. Yao Hsueh Hsueh Pao. 1989;24(10): 789-92.

۶) زرگری ع. گیاهان دارویی. انتشارات دانشگاه تهران. چاپ پنجم. جلد سوم. ۱۳۷۱. صفحات ۷۱۶ تا ۷۲۰.

7) Dwuma BD, Ajim JS, Dabra TT. Constitiuents of west African medical plants XIV, constitiuents of pipper guineense schum and thonn. Toydia. 1976; 39(1): 60-4.

8) Shenoy NR, Choughuley AS. Characterization of potentially mutagenic products from the mtrosation of pipperine cancer lett. 1992; 10: 64(3): 235-9.

9) Khajuria A, Thusu N, Zutshi U, Bedi KL. Piperine modulation of carcinogen induced oxidative stress in intestinal mucosa. Mol cell Blochem 1998; 189(1-2): 113-8.

10) Mittal R, Gupta RL. In vitro antioxidant activity of piperine, methods find. Exp Clin Pharmacol 2000; 22(5): 271-4.

11) Liu GA, Algeri S, Ceci A, Garattini S, Gobbi M, Murai S. Stimulation of serotonin synthesis in rat brain after antiepilepsitine and antiepileptic piperine derivative. Biochem pharmacol 1984; 33(23): 3883-6.

12) Jhamandas K, Yaksh TL, Harty G, Szolcsanyi J, Go VL. Action of intrathecal sapsaicin and its structural analogues on the content analgesia. Brain Res 1984; 306(1-2): 215-25.

13) Kuenzi FM, Dale N. Effect of capsaicin and analogues on potassium and calcium currents and vanilloid receptors in xenopus embryo spinal neurones. Br J Pharmacol. 1996; 119(1): 81-90.

14) Eldershaw TP, Colquhun EA, Bennett KI, Dora

Archive of SID
www.SID.ir

KA, Clark MG. Resiniferatoxin and piperine: Capsaicin like stimulators of oxygen upatake in the perfused rat hindlimb. Life Sci.1994; 55(5): 389-97.

15) Szallasi A, Blumberg PM. Characterization of vanilloid receptors in the dorsal horn of pig spinal cord. Brain Res. 1991; 547(2): 335-8.

۱۶) مقدم نیا ع، افراز ا. اثرات ضددردی پی پرین فلفل سیاه و نقش آن در رفتار پرش (Jumping) ناشی از نالوکسان در موش‌های وابسته به مرفین. فصلنامه علمی ـ پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سمنان. ۱۳۷۹. جلد ۲. شماره ۱. صفحات ۱۷ تا ۲۴.

17) Karekar VR, Mugumdar AM, Joshi SS, Dhuley J, Shinde SL, Ghashadbi S. Assessment of genotoxic effect of piperine using salmonella typhimurium and somatic and germ cells of swiss albino mice. Arzneimittelforschung. 1996; 46(10): 972-5.

18) Weba H, El-Mofty MM, Scgwaireb MH, Dutter A. Carcinogenicity testing of some constitivents of black pepper (piper nigrum). Exp Toxicol Pathol 1992; 44(2): 61-5.

19) Wakabay Ashi K, Nagao M, Sugimura T. Mutagens and carcigens produced by the reaction of environmental bromatic compounds with nitrite. Cancer Survey. 1989; 8(2): 385-99.

20) Miyaunchi T, Ishikawa T, Sugishita Y, Saito A, Goto K. Effects of piperine on calcitonin gene-related peptide (CGRP) containing nerves in the isolated rat atria. Nurosci Lett. 1988; 91(2): 222-7.

21) Taniguchi Y, Deguohi Y, Saita M, Noda K. Antinociceptive effects of counterittitants. Nippon Yakurigaku Zasshi. 1994; 104: 443-46.

22) Mujumdar AM, Ohuley JN, Deshmukh VK, Raman PH, Thorat SL, Naik SR. Effect of piperine on pentobarbitone induced hypnosis in rats. Indian Exp Biol. 1990; 28(5): 486-7.

Archive of SID

www.SID.ir