

بررسی اثرات ضد دردی گیاه کاکوتی (*Ziziphora tenuior*) و تداخل آن با سیستم‌های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک در موش‌های کوچک آزمایشگاهی

مرتضی زنده دل* و هاب باباپور

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.

(دریافت مقاله: ۲۲ آبان ماه ۱۳۸۷، پذیرش نهایی: ۳۱ مرداد ماه ۱۳۸۸)

چکیده

کاکوتی گیاهی متعلق به خانواده نعناعیان است که به وفور در ایران یافت می‌شود. این گیاه در طب سنتی ایران به عنوان ضد درد و برای درمان بیماری‌های گوارشی استفاده می‌شود. این مطالعه به منظور بررسی اثرات ضد دردی عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی بر درد احشایی و مداخله احتمالی آن با سیستم‌های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک، در موش‌های سوری نر نژاد N-MRI انجام گرفت. در این مطالعه اثر ضد دردی گیاه کاکوتی با استفاده از تست رایتینگ به عنوان یک مدل درد احشایی بررسی شد. بدین منظور، عصاره گیاه کاکوتی با دوزهای ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تجویز و اثرات ضد دردی آن با ایندومتاسین (۵mg/kg, i.p.) و گروه کنترل مقایسه گردید. سپس موثرترین دوز عصاره برای آزمایشات بعدی انتخاب شد و مداخله سیستم‌های اپیوئیدی و سروتونینی بر اثرات بی دردی ناشی از عصاره بترتیب با استفاده از پیش درمانی با آنتاگونیست اپیوئیدی، نالوکسان (۲mg/kg, i.p.) و آنتاگونیست سروتونرژیک، سیپروهیتادین (۴mg/kg, i.p.)، ۱۵ دقیقه قبل از تجویز عصاره به روش رایتینگ مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این تحقیق نشان داد که عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی با دوزهای ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ایندومتاسین (۵mg/kg) کاهش معنی داری را در پاسخ به درد در مقایسه با گروه کنترل ایجاد می‌کند ($p < 0.05$) در حالی که پیش درمانی با نالوکسان و سیپروهیتادین بخشی از اثرات ضد دردی ناشی از عصاره را در مقایسه با گروه کنترل مهار کرد ($p < 0.05$). این مطالعه نشان داد که بخشی از خصوصیات ضد دردی گیاه کاکوتی بوسیله مکانیسم‌های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک میانجی‌گری می‌شود که استفاده‌های مرسوم از گیاه را در درمان درد تأیید می‌کند.

واژه‌های کلیدی: کاکوتی، درد، نالوکسان، سیپروهیتادین، تست رایتینگ.

احشایی، در این مطالعه ابتدا اثر عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی در درمان دردهای احشایی به روش رایتینگ مورد بررسی قرار گرفته و در ادامه نقش گیرنده‌های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک بر اثرات ضد دردی این گیاه مورد مطالعه قرار گرفته است.

مقدمه

در حال حاضر کنترل درد با استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و داروهای ضد درد اپیوئیدی انجام می‌گیرد. مصرف این داروها عوارض جانبی متعددی به همراه دارد. بنابراین، تحقیق جهت دستیابی به ترکیبات ضد درد با عوارض کمتر ضروری به نظر می‌رسد (۱۲). همچنین گیاهان دارویی یک منبع مهم از مواد موثری هستند که به دلیل همراه بودن با ترکیبات دیگر در بسیاری از موارد از یک حالت متعادل زیستی برخوردار بوده، لذا اثرات جانبی کمتری خواهند داشت (۴)، در این رابطه می‌توان از گیاه کاکوتی نام برد که متعلق به خانواده نعناعیان (Lamiaceae) است و از خواص دارویی آن می‌توان در درمان اختلالات گوارشی نظیر اسهال و دل پیچه نام برد (۱۸). ضمناً از ترکیبات شیمیایی فعال و اصلی موجود در این گیاه ماده‌ای تحت عنوان Pulegone می‌باشد که اثرات ضد دردی و ضد التهابی آن بخوبی مشخص شده است (۷، ۲۲). به طوری که می‌توان از آن در درمان تب، دردهای قاعدگی و تونوس معده استفاده کرد (۱۸). برخی گزارش‌ها نیز حاکی از اثرات ضد دردی گیاهان خانواده نعناعیان به دلیل وجود ترکیباتی نظیر کارواکرول، فلاونوئید و استروئید می‌باشند (۲). همچنین گزارشات متعددی مبنی بر بکارگیری سیستم‌های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک در اثرات ضد دردی عصاره‌های گیاهی وجود دارد (۱۰، ۱۶). لذا با توجه به اثرات درمانی این گیاه در اختلالات گوارشی و استفاده از آن در طب سنتی جهت درمان دردهای

مواد و روش کار

۱- روش عصاره‌گیری: در این تحقیق، برای عصاره‌گیری گیاه کاکوتی از برگ و سرشاخه‌های آن (تهیه شده از نواحی شمالی کشور و شناسایی شده توسط متخصصین مربوطه) استفاده شد که ابتدا در آسیاب برقی آن را به صورت پودر در آورده و در مرحله بعد ۲۰ گرم از پودر حاصل را درون ارلن درب دار ریخته و ۲۰۰ میلی لیتر الکل اتیلیک ۷۰ درجه به آن اضافه گردید، سپس درب ارلن را گذاشته و محلول ۴۸ ساعت نگهداری شد. ضمن این که هر ۱۲ ساعت یک بار محتویات داخل ارلن تکان داده شد. بعد از ۴۸ ساعت محتویات داخل ظرف به وسیله کاغذ صافی و قیف شیشه‌ای داخل بشر صاف گردید. سپس محلول صاف شده را درون بالن ریخته و در دستگاه روتاری در دمای ۷۵ درجه با دور متوسط قرار داده و بعد از خروج حلال، مایع غلیظ روی شیشه‌ای پهن گردید تا خشک شود. پس از خشک شدن پودر حاصله که حدود ۵۸/۶ درصد برای تهیه دوزهای ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. ضمناً برای تهیه محلول‌ها از نرمال سالین ۰/۹ درصد استفاده شد.



۲- مراحل انجام آزمایش- حیوانات مورد استفاده: در این تحقیق از ۱۰۴

سرموش های سوری نر از نژاد N-MRI با وزن تقریبی 28 ± 3 گرم (تهیه شده از انستیتو پاستور ایران) استفاده شد. حیوانات به طور تصادفی گروه بندی شدند و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دمای محیط 22 ± 3 درجه سانتیگراد نگهداری شدند. در طی مدت نگهداری و آزمایشات حیوانات با آب و غذای کافی تیمار شدند.

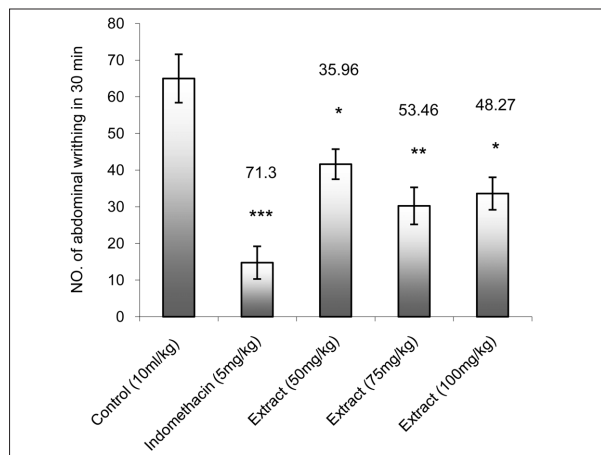
این تحقیق در ۳ مرحله انجام گرفت- مرحله اول: جهت بررسی اثرات ضد دردی گیاه کاکوتی، موش ها به طور تصادفی به ۵ گروه آزمایشی (شامل یک گروه کنترل، یک گروه کنترل مثبت و ۳ گروه درمانی (n=8 برای هر گروه) تقسیم شدند. در گروه کنترل از سالیین نرمال، گروه کنترل مثبت از ایندومتاسین (ساخت شرکت دارویی آریا، ایران) (5 mg/kg) و در گروه های درمانی از دوزهای ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم عصاره کاکوتی استفاده گردید. در تمامی گروه ها تزریق بصورت داخل صفاقی انجام شد. جهت بررسی اثرات ضد دردی عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی از تست رایتینگ به عنوان مدل ایجاد درد احشایی استفاده شد. بدین منظور، در هر کدام از گروه ها ۳۰ دقیقه پس از تزریق اول، از اسید استیک (0.6 ml/kg درصد) بصورت درون صفاقی استفاده و بلافاصله پس از آن تعداد رایت ها (انقباضات شکمی و کشیدن حداقل یکی از اندام های حرکتی خلفی) که نشانه ایجاد درد احشایی هستند در مدت زمان ۳۰ دقیقه شمارش و ثبت گردید. (۶، ۲۱)

مرحله دوم: برای بررسی نقش سیستم اپیوئیدرژیک بر اثرات ضد دردی گیاه، از آنتاگونیست سیستم اپیوئیدرژیک، ۱۵ دقیقه قبل از تزریق موثرترین دوز عصاره استفاده گردید. این مرحله شامل چهار گروه آزمایشی بود (n=8 برای هر گروه) که در گروه اول از سالیین نرمال، گروه دوم از سالیین نرمال ۱۵ دقیقه قبل از تجویز عصاره گیاه کاکوتی (75 mg/kg , i.p.)، گروه سوم از نالوکسان (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) (2 mg/kg , i.p.) و در گروه چهارم از نالوکسان (2 mg/kg , i.p.) به عنوان آنتاگونیست سیستم اپیوئیدی ۱۵ دقیقه قبل از تزریق عصاره (75 mg/kg , i.p.) استفاده گردید (۱).

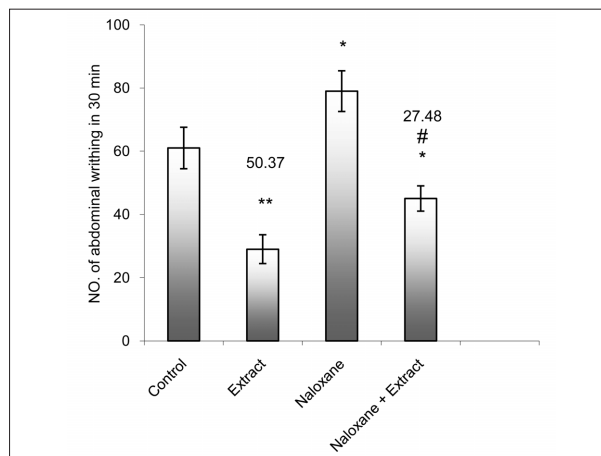
مرحله سوم: این مرحله مشابه مرحله دوم بود با این تفاوت که بجای نالوکسان از سیپروهپتادین (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) (4 mg/kg , i.p.) به عنوان آنتاگونیست سیستم سروتونینی استفاده شد (۸).

در مرحله دوم و سوم آزمایش نیز مشابه مرحله اول تمام تزریقات بصورت داخل صفاقی انجام گرفت و جهت بررسی اثرات ضد دردی از تست رایتینگ استفاده گردید. ضمناً همه تزریقات در فواصل زمانی بین ساعت ۸ صبح تا ۱۱ صبح انجام گرفت. حجم تزریق برای تمام محلول ها 10 ml/kg بود.

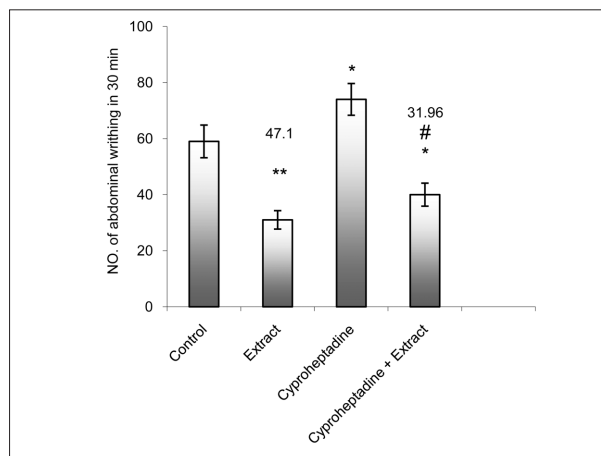
محاسبات آماری: نتایج حاصل از این تحقیق با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 16 و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای بررسی تفاوت بین گروه ها از آزمون Tukey در سطح معنی داری ($p < 0.05$) استفاده شد. همه نتایج بصورت میانگین \pm انحراف استاندارد از میانگین (Mean \pm SEM) ارائه شد.



نمودار ۱- اثرات ضد دردی عصاره گیاه کاکوتی و ایندومتاسین (بعنوان کنترل مثبت) به همراه درصد مهار درد درج شده در بالای هر ستون. داده ها بصورت میانگین \pm انحراف از خطی استاندارد در مقایسه با گروه کنترل: * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$) و *** ($p < 0.001$).



نمودار ۲- پیش تزریق نالوکسان (2 mg/kg) بر اثرات ضد دردی عصاره گیاه کاکوتی (75 mg/kg) به همراه درصد مهار درد درج شده در بالای هر ستون. داده ها بصورت میانگین \pm انحراف از خطی استاندارد در مقایسه با گروه کنترل: * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$) و عصاره: # ($p < 0.05$).



نمودار ۳- پیش تزریق سیپروهپتادین (4 mg/kg) بر اثرات ضد دردی عصاره گیاه کاکوتی (75 mg/kg) به همراه درصد مهار درد درج شده در بالای هر ستون. داده ها بصورت میانگین \pm انحراف از خطی استاندارد در مقایسه با گروه کنترل: * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$) و عصاره: # ($p < 0.05$).



نتایج

بر اساس نتایج حاصل از مرحله اول مطالعه حاضر، ایندومتاسین با دوز 5mg/kg به عنوان گروه کنترل مثبت کاهش معنی داری را در تعداد رایت‌ها ($14/75 \pm 4/46$) نسبت به گروه کنترل ($65 \pm 6/59$) نشان داد ($p < 0/05$). همچنین عصاره هیدروالکلی گیاه کاکوتی باعث کاهش تعداد رایت‌ها در دوزهای 50mg/kg ($41/62 \pm 4/1$)، 75mg/kg ($30/25 \pm 5/06$) و 100mg/kg ($33/62 \pm 4/43$) نسبت به گروه کنترل شد ($p < 0/05$)، که موثرترین دوز 75mg/kg بود ($p < 0/01$) (نمودار ۱). همچنین مقدار کاهش پاسخ به درد در گروه ایندومتاسین $71/3\%$ و در گروه‌های عصاره با دوز 50mg/kg ، $35/96\%$ درصد، دوز 75mg/kg ، $53/46\%$ درصد و در دوز 100mg/kg ، $48/27\%$ درصد بود (نمودار ۱). نتایج حاصل از مرحله دوم و سوم آزمایش نشان داد که پیش‌درمانی با نالوکسان به عنوان مهارکننده سیستم اپیوئیدی (تعداد رایت‌ها 45 ± 4) و سیپروهپتادین به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونینی (تعداد رایت‌ها $40 \pm 4/11$) موجب کاهش معنی دار اثرات ضد دردی عصاره گیاه در مقایسه با گروه کنترل و عصاره به تنهایی شدند ($p < 0/05$) (نمودار ۲). ضمناً درصد کاهش پاسخ به درد عصاره به تنهایی و هنگام هم‌درمانی با نالوکسان و سیپروهپتادین به تفکیک قابل محاسبه بوده که در نمودارهای ۲ و ۳ نشان داده شده است.

بحث

تنوع شرایط جغرافیایی در ایران موجب شده که یک منبع غنی از تنوع گونه‌ای گیاهی وجود داشته باشد. یکی از این گیاهان کاکوتی می‌باشد که متعلق به خانواده نعناعیان است. کاکوتی در مناطق مختلف ایران خصوصاً در نواحی شمال و شمال غرب وجود دارد که دارای خواص درمانی متعددی است. در این تحقیق از تست رایتینگ به عنوان مدل ایجاد درد احشایی استفاده شد (۶، ۲۱). چندین مدياتور از قبیل کینین، استیل کولین، ماده P، پپتید مرتبط با ژن کلسی تونین و پروستاگلندین‌ها در ایجاد درد احشایی (۲۱) و انتقال آن از احشاء (۶) دخالت دارند. در مطالعه‌ای که توسط Golshani و همکاران در سال ۲۰۰۴ بر روی گیاهی از خانواده نعناعیان بنام *D. kotschy* صورت گرفت مشخص شد که اثرات ضد دردی این گیاه مربوط به ترکیباتی نظیر لیمونن و آلفا ترپینئول می‌باشد (۱۴). همچنین بر اساس مطالعات Moreira و همکاران در سال ۲۰۰۱ ترپینئول باعث مهار پتانسیل عمل در عصب سیاتیک رات می‌گردد (۱۷). در بررسی دیگری توسط Amanlou و همکاران در سال ۲۰۰۵ بر روی گیاهی از خانواده نعناعیان (*Satureja khuzistani*) مشخص گردید که وجود ترکیباتی نظیر کارواکرول، فلاونوئید و استروئید در این گیاه می‌تواند باعث کاهش درد شود (۲). بنا بر گزارشات موجود ترکیباتی نظیر Pulegone، کارواکرول، فلاونوئید، لیمونن و آلفا ترپینئول احتمالاً با اثر بر روی سیستم اپیوئیدی موجب کاهش درد می‌شوند (۱۳، ۱۴). یکی از ترکیبات عمده و اصلی گیاه کاکوتی ماده‌ای بنام Pulegone می‌باشد (۲۰) که اثرات ضد دردی و ضد التهابی آن بخوبی مشخص شده است به طوری که بر اساس مطالعه De Sousa و همکاران در سال ۲۰۰۷، اثرات

ضد دردی ناشی از Pulegone و لیمونن موجود در عصاره گیاه *Mentha x Villosa* (از خانواده نعناعیان) بسیار بیشتر از اثرات مونوتیرین‌های موجود در آن، در تست رایتینگ است (۷). علاوه بر این Chiou و Yao نشان دادند که التهاب چشم، ناشی از پروتئین لنز به طور معنی داری بوسیله تجویز موضعی و تدریجی Pulegone (به عنوان یک ترکیب گیاهی) کاهش می‌یابد (۲۲). در این پژوهش با استفاده از تست رایتینگ مشخص شد که کاکوتی موجب کاهش درد احشایی می‌شود و احتمالاً این اثر را از طریق ترکیبات موجود در آن از قبیل لیمونن و بویژه Pulegone اعمال می‌کند و با توجه به این که بخش عمده‌ای از اثرات ضد دردی مرکزی و محیطی اپیوئیدی توسط گیرنده‌های 1μ اعمال می‌شود (۱۱)، پیش‌درمانی با نالوکسان به عنوان آنتاگونیست این گیرنده سبب می‌شود که اثرات ضد دردی عصاره از $50/37\%$ درصد به $27/48\%$ درصد برسد به این ترتیب تا حدودی اثر عصاره را معکوس می‌نماید. مشاهده شده ترکیبات نارکوتیک به عنوان ضد دردهای دارای تاثیر مرکزی (۳) درد را بخوبی کنترل می‌کنند، لذا ممکن است که بخشی از اثر ضد دردی عصاره ناشی از اعمال اثری مشابه سیستم اپیوئیدی باشد. گزارش‌های متعددی مبنی بر بکارگیری سیستم سروتونرژیک توسط عصاره‌های گیاهی وجود دارد (۱۶). بر این اساس بررسی‌های آماری نشان داده که سیپروهپتادین به عنوان بلوکر گیرنده‌های $5\text{-HT}_1\text{-2}$ (۱۵) باعث معکوس شدن بخشی از اثرات ضد دردی عصاره در تست فرمالین می‌شود (۱۰) که این پاسخ نشان دهنده بکارگیری احتمالی مسیر سروتونرژیک پس از تجویز عصاره جهت کاهش حداقل بخشی از درد می‌باشد. در مطالعه حاضر نیز پیش‌درمانی با سیپروهپتادین باعث معکوس شدن اثرات ضد دردی عصاره گیاه از $47/1\%$ درصد به $31/96\%$ درصد شده است که بیانگر تداخل سیستم سروتونینی با اثرات ضد دردی این گیاه می‌باشد. در این میان این احتمال نیز قابل توجه است که شاید مسیر سروتونرژیک از طریق فعال کردن مسیر نارکوتیکی توسط ترکیبات موجود در عصاره مورد استفاده قرار گرفته باشد (۵). همچنین سیپروهپتادین به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونینی توانسته است کاهش معنی داری را در اثرات ضد دردی عصاره با بوننه در فاز التهابی تست فرمالین نشان دهد و با توجه به این که گیرنده 5-HT_2 بیشتر محیطی عمل می‌کند بیشترین تحریک این گیرنده در مطالعه مذکور در فاز التهابی بوده است (۱۰). علاوه بر این اسید استیک به کار رفته در تست رایتینگ با آزاد سازی اسید آراشیدونیک و افزایش بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها و سیکلواکسیژناز موجب ایجاد درد می‌شود. لذا ترکیبات موجود در گیاه ممکن است از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز (۱۹) و همچنین مهار آزاد سازی پروستاگلاندین‌ها و سایر مدياتورها دخیل در این تست باعث کاهش درد ناشی از اسید استیک شوند (۹).

در جمع بندی اثرات مشاهده شده، می‌توان گفت احتمالاً تزریق عصاره کاکوتی از یک طرف با مهار آزاد سازی اسید آراشیدونیک و از طرف دیگر با بکارگیری توأم مکانیسم‌های اپیوئیدرژیک و سروتونرژیک موجب کاهش درد می‌شود. با این وجود چون هیچ یک از دو سیستم اخیر قادر نبودند اثر ضد دردی عصاره را به طور کامل معکوس کنند، لذا نمی‌توان احتمال تداخل مکانیسم‌های دیگر را در نحوه عملکرد عصاره از نظر دور داشت.



References

- Ahmadiani, A., Fereidoni, M., Semnanian, S., Kamalinejad, M., Saremi, S. (1998) Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Sambucus ebulus* rhizome extract in rats. *J. Ethnopharmacol.* 61: 229-235.
- Amanlou, M., Dadkhah, F., Salehnia, A., Farsam, H. (2005) An anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of hydroalcoholic extract of *Satureja khuzistanica* jamzad extract. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 8: 102-106.
- Berne, R. M., Levy, M. N., Koeppen, B. M., Stanton, B. A. (2008) *Physiology*. Mosby, Philadelphia, USA. pp. 115-116.
- Blumenthal, M. (2000) *Herbal medicines. Integrative Medicine Communications*. Austin. pp. 419-423.
- Brunton, L., Blumenthal, D., Buxton, I., Parker, K. (2008) *The Goodman and Gilman manual of pharmacology and therapeutics*. McGraw-Hill Companies. New York, USA. pp. 327-340.
- Cervero, F., Larid, J. M. (1999) Visceral pain. *Lancet.* 353: 2145-2148.
- De Sousa, D. P., Junior, E. V., Oliveira, F. S., De Almeida, R. N., Nunes, X. P., Barbosa, Filho, J. M. (2007) Antinociceptive activity of structural analogues of rotundifolone: structure-activity relationship. *Z. Naturf. Forsch [C]*. 62: 39-42.
- Esterle, T. M., Bushe, N. (1992) Serotonin agonist increase transferin level via activation of 5HT_{1c} receptors in choroids plexus epithelium. *J. Neurosci.* 12: 4775- 4782.
- Farsam, H., Amanlou, M., Radpour, M. R., Salehinia, A. N., Shafiee, A. (2004) Composition of the essential oils of wild and cultivated *Satureja khuzistanica* Jamzad from Iran. *Flavour Fragr. J.* 19: 308-310.
- Fereidoni, M., Etemadi, L. (2008) Involvement of opioidergic and serotonergic systems in the anti-nociceptive effect of *Tanacetum parthenium*. *Physiol. Pharmacol.* 12: 115-120.
- Flucher, E. M., Soto, C. D., Flucher, R. M. (2003) *Pharmacology: principles and applications*. Saunders Co. Philadelphia, USA. pp. 602-610.
- Gard, P. (2001) *Human Pharmacology*. Taylor and Francis Group. London, UK. pp. 40-43.
- Ghafari, H., Yasa, N., Mohammadirad, A., Dehghan, G., Zamani, M. J., Nikfar, S., Khorasani, R., Minaie, B., Abdollahi, M. (2006) Protection by *Ziziphora clinopoides* of acetic acid-induced toxic bowel inflammation through reduction of cellular lipid peroxidation and myeloperoxidase activity. *Hum. Exp. Toxicol.* 25:312-325.
- Golshani, S., Karamkhani, F., Monsef Esfehiani, H. R., Abdollahi, M. (2004) Antinociceptive effects of the essential oil of *Dracocephalum kotschyi* in the mouse writhing test. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 7: 69-76.
- Gradin, A., Stearman, A., Chan B. J. (1998) Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadin. *Serotonin Abs.* 16: 615-619.
- Hewlett, M. J., Begley, M., Groenewgen, W.A., Heptinstall, S., Knight, D., May, J., Salan, U., Toplis, D. (1996) Sesquiterpen lactones from feverfew (*Tanacetum Parthenium*) isolation structural revision activity against human blood platelet function and implication for migraine therapy. *Chem. Soc.* 16: 1979- 1986.
- Moreira, M. R., Cruz, G. M., Lopes, M. S., Albuquerque, A. A., Leal, Cardoso J. H. (2001) Effects of terpineol on the compound action potential of the rat sciatic nerve. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 34: 1337-1340.
- Naghbi, F., Mosaddegh, M., Mohammadi Motamed, S., Ghorbani, A. (2005) Labiatae family in folk medicine in Iran from ethnobotany to pharmacology. *Iranian J. Pharm. Res.* 2: 63-79.
- Raso, G. M., Meli, R., Di Carlo, G. et. al. (2001) Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage. *J. 774A.1. Life. Sci.* 68: 921-931.
- Sezik, E., Tumen, G., Baser, K. H. C. (1991) *Ziziphora tenuior* L., a new source of pulegone. *Flavour. Frag. J.* 6: 101-104.
- Vogel, H. G., Vogel, W. H. (1977) *Drug discovery and evaluation, Pharmacological assays*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Germany. pp.65-67.
- Yao, Q. S., Chiou, G. C. (1993) Inhibition of crystallins-induced inflammation in rabbit eyes with five phytogetic compounds. *Zhongguo. Yao. Xue. Bao.* 14: 13-17.



STUDY OF ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF *ZIZIPHORA TENUIOR* AND ITS INTERFERENCE ON OPIOIDERGIC AND SEROTONINERGIC SYSTEMS

Zendehdel, M.*, Babapour, V.

Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran- Iran.

(Received 14 November 2007 , Accepted 22 August 2008)

Abstract:

Ziziphora tenuior has been used in Iranian folk medicine as an analgesic and for treatment of digestive diseases. This study was designed to investigate the antinociceptive effects of hydroalcoholic extract of *Z. tenuior* on visceral pain and its possible involvement in opioidergic and serotonergic systems in male albino N-MRI mice. Antinociceptive effect of was determined by writhing test as a model of visceral pain. *Z. tenuior* extract was administered intraperitoneally (ip) in doses of 50, 75 and 100 mg/kg and antinociceptive effects were compared with indomethacin (5mg/kg, i.p.) and control groups. The most effective dose of the extract was selected for the possible involvement of opioidergic and serotonergic systems. 15 minutes before administration of the effective dose, animals were studied by pretreatment of opioid antagonist, naloxane (2mg/kg, i.p.) and serotonergic antagonist, cyproheptadine (4mg/kg, i.p.) using writhing test. The results of this study showed that hydroalcoholic extract of *Z. tenuior* at 50, 75 and 100 mg/kg and indomethacin (5mg/kg) induced a significant reduction in pain response compared to the control group ($p < 0.05$), while, pretreatment with naloxane and cyproheptadine inhibited some of the extract induced antinociceptive effects in comparison to control group ($p < 0.05$). This study indicated that some of the antinociceptive properties of *Z. tenuior* are mediated by opioidergic and serotonergic mechanisms, which confirmed the traditional uses of the plant in the treatment of pain.

Keywords: *Ziziphora tenuior*, pain, naloxane, cyproheptadine, Writhing test.

*Corresponding author's email: zendedel@ut.ac.ir, Tel: 021- 61117186, Fax: 021- 66933222

