

مروری بر کاربرد ضد دردی گیاهان دارویی در ایران

سیما نصری*

دانشیار گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، ایران

چکیده

عوارض بی شمار داروهای سنتتیک سبب توجه به گیاهان دارویی در دهه‌های اخیر به عنوان منبعی از داروهای جدید شده است. با توجه به اینکه در طب سنتی ایران به اثرات ضد دردی تعداد زیادی از گیاهان اشاره شده است، مطالعات زیادی در این مورد در ایران صورت گرفته، که نیاز به مرور آنها را سبب شده است. در این نوشتار روشهای مختلف تست درد، اثرات ضددردی و ترکیبات احتمالی موثر گیاهان دارویی و همچنین مکانیزم‌های احتمالی اثر ضددردی این گیاهان مورد بررسی قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: ضددردی، گیاهان دارویی، درد، فلاونوئیدها

تاریخ دریافت: خرداد ۹۱

تاریخ پذیرش: شهریور ۹۱

مقدمه:

بر اساس تعریف انجمن بین المللی مطالعه درد، درد یک تجربه حسی و روحی ناخوشایند است که با آسیب احتمالی یا واقعی بافت در ارتباط بوده و یا در دوره‌هایی از این‌گونه آسیبها به وجود می‌آید.^(۱) در سراسر جهان میلیون‌ها نفر از انواع درد رنج می‌برند و آرزوی یافتن دارویی با اثر بیشتر و عوارض کمتر برای برطرف کردن درد خود هستند.^(۲)

گیاهان دارویی به علت وجود مواد موثر طبیعی و همراه بودن این مواد موثره با مواد دیگر تعادل بیولوژیک ایجاد کرده و از انباشته شدن مواد دارویی در بدن جلوگیری می‌کنند. عوارض جانبی کم و یا فقدان عوارض جانبی داروهای با منشا گیاهی در دهه‌های اخیر توجه جهانیان و محققان به این داروها را به خود جلب کرده است.^(۳)

۱- تعریف درد:

درد عمدتاً یک مکانیزم دفاعی محسوب می‌شود و هنگامی ایجاد می‌شود که بافتی دچار آسیب شود و موجب می‌شود که شخص از خود واکنش نشان داده و محرک مولد درد را از بین

ببرد^(۴)، حتی فعالیتهای ساده نظیر نشستن روی نشیمنگاه به مدت طولانی می‌تواند به علت فقدان جریان خون به پوست در قسمتی که به وسیله وزن بدن فشرده می‌شود، بافتها را تخریب و ایجاد درد کند.^(۵)

درد به دلایل گوناگون مثلاً تحت تاثیر حرارت آسیب رسان، ضربه، پارگی، کشیدگی، جریان الکتریکی، نکروز، التهاب و اسپاسم بوجود می‌آید.^(۶)

درد به دو نوع عمده تقسیم می‌شود: درد سریع و درد آهسته. درد سریع حدود ۰/۱ ثانیه پس از برخورد محرک حس می‌شود. در حالی که درد آهسته بعد از یک ثانیه یا حتی بیشتر از برخورد محرک شروع شده و سپس شدت آن به آهستگی در طی چند ثانیه یا حتی دقیقه‌ها افزایش می‌یابد.^(۷)

درد سریع با اسامی از قبیل درد تیز، درد گزشی یا سوزنی، درد الکتریکی و درد حاد نیز توصیف می‌شود. درد آهسته نیز اسامی متعددی از قبیل درد سوزشی، مبهم، ضربان دار و درد مزمن دارد. این نوع درد با انهدام بافت همراه است و می‌تواند منجر به زجر غیر قابل تحمل شود. این درد می‌تواند هم در

پوست و هم در تقریباً هر بافت یا اندام عمقی بوجود آید^(۸)، درد سریع به طور عمده به واسطه محرکهای دردزای مکانیکی یا حرارتی ایجاد می‌شود. در صورتی که درد آهسته و مزمن بیشتر به وسیله محرکهای دردزای شیمیایی برانگیخته می‌شود^(۹). درد به عنوان یکی از پنج نشان حیاتی توصیف می‌شود که بی توجهی به آن منجر به پیامدهای منفی زیادی می‌شود. تحریک برخی مناطق ساقه مغز می‌تواند حس درد را کاهش دهد یا مهار کند. این مناطق عبارتند از منطقه دور بطنی دیانسفال، ماده خاکستری دور قنات مغز میانی و هسته‌های خط وسط در ساقه مغز^(۱۰).

۲- میانجی‌های درد:

نسبت بالایی از گیرنده‌های دردسوماتیک و احشایی می‌تواند توسط محرکهای مختلف و میانجیهای التهابی مانند کاپسایسین، برادیکینین، پروستاگلندین‌ها، لوکوترین‌ها، سروتونین، هیستامین و رادیکال‌های آزاد تحریک یا حساس شوند. گیرنده‌های درد حاوی نوروپپتیدهایی مانند ماده کلستونین هستند که از پایانه‌های فعال درد آزاد می‌شوند و باعث التهاب نورونیک، از جمله اتساع پیش مویرگی و خروج پلاسمای مویرگی می‌شوند^(۱۱).

از میانجیهای درد می‌توان موارد زیر را ذکر کرد:

۱-۲- گلوتامات

آمینواسید تحریکی گلوتامات می‌تواند از طریق کانال‌های یونی وابسته به لیگاند (گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتامات) و یا رسپتورهای متابوتروپیک گلوتامات (mGluRs) جفت شده با پروتئین عمل کند^(۱۲). اسید گلوتامیک و گاما آمینو بوتیریک اسید (گابا) به ترتیب دو انتقال دهنده ی عصبی عمده تحریکی و مهاری سیستم عصبی مرکزی در پستانداران بالغ هستند. این انتقال دهنده‌های عصبی عمل خود را از طریق دو نوع گیرنده اعمال می‌کنند: گیرنده‌های یونوتروپیک و متابوتروپیک گیرنده‌های یونوتروپیک کانال‌های یونی دریچه دار وابسته به لیگاند می‌باشند که در انتقال سیناپسی سریع درگیر هستند. در حالی که گیرنده‌های متابوتروپیک متعلق به خانواده بزرگی از گیرنده‌های G پروتئین (GPCRs) بوده و نقش کنترل عصبی

گلوتامات و گابا را به عهده دارند. گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات و گیرنده‌های متابوتروپیک گابا در سطوح مختلف از درد نقش دارند که انتقال درد را کنترل می‌کنند^(۱۳). اخیراً، مشخص شده که گلوتامات برای انتقال ورودی حسی، به خصوص در طول مسیر درد دخالت دارد^(۱۴).

۲-۲- ماده P:

ماده P پپتیدی است که توسط گیرنده‌های درد تولید می‌شود. ترشح ماده P از طریق انشعابات آکسون در پوست باعث وازودیلاسیون (اتساع عروق)، اتساع مویرگهای خونی و آزاد شدن هیستامین از سلولهای ماست سل می‌گردد. حساسیت گیرنده‌های درد اطراف محل جراحت از طریق ماده P موجب پردردی ثانویه می‌شود^(۱۵).

ماده P در داخل تعدادی از نورون‌های حسی اولیه درد موجود است که به بخش سطحی شاخ پشتی نخاع ختم می‌شوند. تحریک شدید انشعابات فیبرهای آوران اولیه که فیبرهای C و A دلتا را فعال می‌کنند، باعث ترشح ماده P می‌شود^(۱۶).

۲-۳- سروتونین:

بسیاری از نورونها در هسته رافه، سروتونین را بعنوان یک نوروترانسمیتر ترشح می‌کنند. سروتونین می‌تواند نورون‌های درد را مهار کند و احتمالاً نقش مهمی در دستگاه ضد درد درونزا ایفا می‌کند. سایر نورون‌های ساقه مغز کاتکول آمین‌های اپی نفرین و نوراپی نفرین را در طناب نخاعی آزاد می‌کنند. این نورون‌ها نیز نورون‌های درد را مهار می‌کنند^(۱۷).

۲-۴- هیستامین:

نقشی کلیدی در التهاب آلرژیک دارد. پاسخ‌های التهابی ناشی از آزادسازی هیستامین طولانی است و با واسطه گیرنده هیستامینی H1 انجام می‌شود. آنتاگونیست‌های گیرنده H1 معمولاً به عنوان آنتی هیستامین‌ها شناخته می‌شوند و برای درمان آلرژی سالها است، استفاده شده‌اند. کشف چهارمین گیرنده هیستامین H4 و بیان آن در سلول‌های ایمنی و التهابی متعدد، ارزیابی دوباره از اعمال هیستامین را ممکن می‌کند^(۱۸).

۲-۵- عامل رشد عصبی (NGF):

محرک آزاردهنده، انتشار کانابینوئید درون زا را افزایش می دهد ، این عمل نقش آنها را در تعدیل درد بیان می کند^(۲۴).
اندوکانابینوئیدها درد را کاهش می دهند. کانابینوئیدهای طبیعی و مصنوعی توانایی کاهش حس درد، التهاب، درد التهابی، الودینا، هیپرآلژزی و جلوگیری از آسیب ثانویه بافتی در زخم های ترومایی سر را دارند^(۲۵).

۲-۸- اپیوئیدها:

فواید عصاره خشخاش در قرن سوم قبل از میلاد به ثبت رسیده است. مسکنهای اپیوئیدی اثر خود را از طریق اتصال به انواع مشخصی از گیرنده های اپیوئیدی در بدن اعمال می کنند. این گیرنده ها در سراسر مغز و طناب نخاعی قرار گرفته اند^(۲۶).
مرفین اولین اپیوئید طبیعی است که خصوصیات آن شناسایی شد. تحقیقات بیش تر در پستانداران به شناخت اپیوئیدهایی با منشأ داخلی و نیز گیرنده های این اپیوئیدها منجر شد. انکفالین ها و اندورفین ها به خصوص بتاندورفین از اپیوئیدهای درون زا هستند. استفاده مکرر و زیاد اپیوئیدها باعث ایجاد سه حالت تحمل، وابستگی روانی و جسمی می شود. تحمل، پس از مصرف مکرر داروی اپیوئیدی رخ می دهد و باعث می شود که موجود برای رسیدن به همان تأثیر اولیه به میزان بیش تری از دارو نیاز داشته باشد. اپیوئیدهای مصرف شده یا همان اپیوئیدهای خارجی مثل مورفین بر گیرنده های اپیوئیدی با منشأ داخلی (δ, κ, μ) اثر می کنند و با یک بازخورد منفی، ساخت پپتیدهای با منشأ داخلی را کاهش می دهند^(۲۷).

گرچه مورفین قرن ها به عنوان سردسته تسکین دهنده های درد معرفی شده است، اما اثر آن کاملاً بی اثر نمی باشد. خصوصیات اعتیاد آور و عوارض جانبی در مورفین وجود دارد. عوارض جانبی شامل مشکلات تنفسی، چرت زدن، کاهش تحرک معده ای روده ای، تهوع و تغییرات در سیستم عصبی خودکار و اندوکراین می باشد^(۲۸).

۲-۹- مسکنهای ترکیبی:

این فراورده ها معمولاً حاوی دوز پایین از یک اپیوئید ضعیف همراه پارستامول یا آسپرین هستند. مصرف طولانی این مسکنها موجب آسیبهای کلیوی و سیستم گوارش می شود^(۲۹).

این فاکتور احتمالاً بطور مستقیم یا غیر مستقیم در درد التهابی دخالت می کند. میانجی های التهابی مانند سیتوکین ها، تولید فاکتور رشد عصبی را در بافت های متورم افزایش می دهند^(۱۹).
فاکتور رشد عصبی سلولهای ماست سل را در آزاد کردن هیستامین و سروتونین تحریک می کند. همچنین این فاکتور می تواند هیپرآلژزی حرارتی را مستقیماً از طریق عمل بر ترمینالهای محیطی فیبرهای آوران اولیه تحریک کند^(۲۰).

فاکتور رشد عصبی، یک عضو از خانواده نوروتروپین بوده و برای بقای نورون های درد تعیین کننده است. اخیراً نقش مهمی از آن در عملکرد درد در بزرگسالان نشان داده شده است. فاکتور رشد عصبی در پوست باعث هیپرآلژزی حرارتی در مدت چند دقیقه می شود. سلولهای ماست سل اجزای مهم در عمل فاکتور رشد عصبی می باشند، مواد ترشح شده توسط ماست سل ها مانند سروتونین و هیستامین، در اثر فاکتور رشد عصبی آزاد می شوند^(۲۱).

۲-۶- آدنوزین و آدنوزین فسفات:

در طی التهاب و جراحی بافتی احتمالاً آدنوزین و آدنوزین فسفات ها آزاد می شوند (AMP, ADP, ATP) و به داخل فضای خارج سلولی نشت و گیرنده های درد را فعال می کنند^(۱۹).

گیرنده های ATP در اعصاب حسی اولیه گانگلیون ریشه پشتی و در اعصاب محیطی یافت شده اند. ATP

احتمالاً نورونهای درد در پوست سالم را از طریق گیرنده پورینرژیک هترومیک $P2X2 - P2X3$ و گیرنده پورینرژیک $P2X3$ فعال می کند^(۲۲).

۲-۷- کانابینوئید درونزا:

یک خانواده از لیپیدهای فعال زیستی هستند که گیرنده های کانابینوئید را برای تعدیل انتقال عصبی فعال می کنند. آنها تنها در مقادیر کم در مغز و بافت های دیگر وجود دارند و در تنظیم کارکردهای مختلف مغز از جمله درک درد، اشتها و حافظه مشارکت دارند. آنها در سطح پایانه های پس سیناپسی که نیاز به نفوذ یون کلسیم دارد، ساخته می شوند و در سطح گیرنده های پیش سیناپسی کانابینوئید منتشر می شوند^(۲۳).

۲-۱۰- داروهای غیر استروئیدی:

آسپیرین، استامینوفن از داروهای غیر استروئیدی (NSAIDs) هستند. این داروها به صورت گسترده جهت کنترل درد حاد مصرف می‌شوند. دیکلوفناک اثر ذاتی بالایی در بین این داروها دارد و زمان درازی است که در تسکین درد حاد مصرف می‌شود^(۲۹). این داروها باعث مهار آنزیم سیکلواکسیژناز می‌شوند و سه خاصیت مهم کاهش التهاب، ضد درد و تب بر دارند. بسته به دارو، این گروه دارای عوارض کلیوی، گوارشی و حتی قلبی عروقی هستند^(۳۰).

۲-۱۱- توپیرامات:

به عنوان داروی کمکی پذیرفته شده و به وسیله FDA در آمریکا به عنوان داروی پیشگیری کننده از میگرن پذیرفته شده است. توپیرامات یک مونوساکارید سولفات دار است. مشخص شده توپیرامات با مهار کانال‌های کلسیمی و سدیمی وابسته به ولتاژ باعث افزایش فعالیت گیرنده‌های گابا و مهار گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات می‌شود^(۳۱).

۳- روشهای تست درد در حیوانات:

۳-۱- تست صفحه داغ:

در این روش، قبل از روشن کردن دستگاه موشها ۳-۴ مرتبه با فواصل زمانی ۳-۵ دقیقه جهت کاهش فشار عصبی روی صفحه قرار می‌گیرند. در تست صفحه داغ یا hot plate موشها به صورت انفرادی بر صفحه داغی قرار می‌گیرند. فاصله زمانی بین قرار گرفتن موش بر دستگاه تا زمان لیسیدن به عنوان مدت زمان به آستانه رسیدن درد به وسیله حرارت در نظر گرفته می‌شود و تاخیر زمان لیسیدن یا لگد زدن پا توسط حیوان در زمانهای مختلف ثبت می‌گردد. برای محاسبه دقیقتر هر موش ۴-۵ مرتبه با فواصل زمانی پنج دقیقه بر روی دستگاه قرار گرفته و میانگین گرفته می‌شود. زمان Cut off برای اجتناب از صدمه بافتی برای حیوان در نظر گرفته می‌شود^(۳۲-۳۳). در این آزمون مکانیزم‌های کنترل درد مطرح هستند^(۳۴).

آزمون صفحه داغ یک آزمون انتخابی برای ترکیبات شبه اپیوئیدی است. این آزمون پاسخ ضددردی به محرکهای سریع الافر را بررسی می‌کند^(۳۵). آزمایش صفحه داغ یک مدل درد

فوق نخاعی است. خصوصیات اصلی این آزمایش توانایی فراهم آوردن رفتارهای دفاعی خودبه‌خودی است^(۳۶).

۳-۲- آزمون پیچش:

در این تست محلول اسید استیک به روش داخل صفاقی به موشها تزریق می‌شود. سپس تعداد پیچش Writhing به مدت سی دقیقه پس از تزریق اسید استیک ثبت می‌شود^(۳۷). پیچشهای ایجاد شده عبارت است از انقباضات شکمی همراه با باز کردن پاهای عقب و یا کشیدن تمام بدن در حیوان^(۳۷-۳۸).

انقباضات شکمی وابسته به حساسیت گیرنده‌های درد به ترکیباتی از جمله پروستاگلندین‌ها است. آسیب بافتی سبب آزاد سازی ترکیباتی مانند پروستاگلندین‌ها، برادی کینین، سروتونین، ماده p، هیستامین و PGF2 α می‌گردد و بخشی از گیرنده‌های صفاقی را در گیر می‌نماید و سبب بروز درد التهابی توسط القا نفوذپذیری مویرگی می‌گردد. فعالیت ضددردی آگونیست اپیوئیدی و ضدالتهابهای غیراستروئیدی را می‌توان به وسیله این تست شناسایی کرد. علاوه بر پروستاگلندین‌ها چندین میانجی دیگر التهابی شامل TNF α و اینترلوکین‌ها نیز با پاسخ نوسی سپتو به اسید استیک ارتباط دارند. همچنین پاسخ این تست به فعالیت ماکروفاژها و ماست سل‌های صفاقی بستگی دارد. ماکروفاژها با ترشح برادی کینین آزادسازی اسید آراشیدونیک و تشکیل پروستاگلندین‌های E2 یا F2 را تحریک می‌کنند. ماست سل‌ها میانجیگرهای التهابی شامل اینترلوکین‌ها، فاکتور فعال کننده پلاکت، عامل محرک گرانولوسیت- ماکروفاژ، پروتئین التهابی ماکروفاژ و متابولیت‌های اسید آراشیدونیک، پروستاگلندین‌ها و لوکوترین‌ها را سنتز می‌نمایند^(۳۸).

۳-۳- تست پرش دم:

در روش پرش دم Light tail flick موش داخل دستگاه مقید کننده به نحوی که دم حیوان خارج از محفظه باشد، قرار می‌گیرد. در این روش از نور لامپ برای ایجاد درد استفاده می‌شود. نور لامپ دستگاه بر روی دم حیوان متمرکز می‌شود و در اثر درد ناشی از حرارت پس از مدت زمانی حیوان دم خود را حلقه زده و از محل نور دور می‌کند. ابتدا تحمل حیوان نسبت به درد سنجیده می‌شود و زمان تحمل به عنوان Control

داروهای مکمل دیگر به ویژه درمان‌های گیاهی برای کنترل درد در حال افزایش است^(۱۰).

تاثیر عصاره‌های گیاهی توسط آزمونهای مختلف درد از جمله تست پیچش، پرش دم، غوطه وری دم، صفحه داغ و آزمون فرمالین انجام شده است.

روشهای مختلف عصاره گیری جهت تهیه عصاره‌ها به کار رفته است که بیشترین روش به کار رفته پرکولاسیون، خیساندن و سوکسله است. همان‌طور که در جدول ۱ مشخص شده است عصاره‌ها از نوع آبی، آبی الکلی، الکلی، هگزانی و اتیل استاتی است.

بعضی از گیاهانی که در جدول ۱ ذکر شده است نظیر ارونه، آزار چوب، آویشن، بابونه، بادرنبویه، بن سرخ، پسته، پلم، پنج انگشت، تاتوره، خرفه، دارچین، درمنه، رازیانه، زعفران، زنیان، سنجد، سورنجان کرمانی، علف چای، فلفل سیاه، کاکوتی، گردو، کرفس، کنگر و ناخنک دارای اثرات ضد دردی در طب سنتی هستند. در بین گیاهانی که اثر ضددردی آنها به اثبات رسیده است، بیشترین گونه‌ها عضو خانواده نعناعیان است.

گیاهان موثر بر درد، علاوه بر خواص ضد دردی دارای خواص درمانی متفاوت هستند، به عنوان مثال می‌توان درمان نقرس، روماتیسم، سردردهای عصبی، خیز، شل کننده عضلات^(۴۱)، ترمیم کننده زخم، آرام‌بخش، ضد اسپاسم^(۴۲-۴۳)، ضد التهاب، آنتی اکسیدان^(۴۳)، ضد تشنج، آرام‌بخش، خواب‌آور، ضد هورمونی، ضد ویروسی، ضد میکروبی، ضد تشنجی، پیشگیری کننده از آلزایمر و تقویت حافظه، آنتی اکسیدان^(۴۴)،^(۴۵) و ضد التهابی^(۴۶-۴۷)، ضد دیابت، ضد فشارخون^(۴۸-۴۹)، اثرات تنفسی، گوارشی، کلیوی^(۴۹)، افزایش فعالیت ترش‌چی و حرکات گوارشی^(۳۳)، ضد اضطراب و سقط‌آور^(۳۹) را نام برد.

ترکیبات موثر آنها بر درد شامل فلاونوئیدها(کورستین)، روغنهای فرار (مونوترپن‌ها و سزکوئی‌ترپن‌ها، توجون)، ترکیبات فنلی مانند تیمول و کارواکرول، کومارین، استروئیدهای گلیکوزیدی، ترکیبات آلکالوئیدی نظیر آتروپین، اسکوپولامین و هیوسین، اسیدهای آلی نظیر اسید کافئیک، اسید رزمارینیک، اسید نیکوتینیک، اسید فنولیک، گابا، گلیسین،

latency در نظر گرفته می‌شود. سپس در فواصل زمانی مختلف تا صد و بیست دقیقه پس از تجویز دارو مجدداً مدت زمان تحمل درد ثبت می‌گردد و با کمک فرمول زیر درصد حداکثر پاسخ ضد درد محاسبه می‌شود:

$$\frac{\text{test latency}-\text{control latency}}{\text{cut off time}-\text{control latency}} \times 100$$

زمان Cut off حداکثر زمان قابل تحمل است که آسیبی به دم حیوان وارد نشود^(۹).

۳-۴- غوطه وری دم:

از آزمون غوطه وری دم موش در آب داغ برای بررسی درد حاد استفاده می‌شود. ابتدا موش را در مقید کننده قرار داده و پس از گذشت بیست دقیقه دم موش را وارد آب داغ کرده و مدت زمان قراری گیری دم در آب تا زمانی که موش دم خود را از آب خارج نماید به عنوان آستانه درد حاد تلقی می‌شود. دم هر موش پنج بار در فواصل هفت دقیقه‌ای در آب داغ قرار می‌گیرد و میانگین آستانه این دفعات برای هر موش محاسبه می‌شود. پس از محاسبه میانگین آستانه درد در هر موش درصد ایندکس بی دردی طبق فرمول زیر محاسبه می‌شود^(۳۹):

$$\text{Analgesia index} = \frac{\text{drug latency}-\text{control latency}}{\text{cut off time}-\text{control latency}} \times 100$$

۳-۵- آزمون فرمالین:

در این روش از یک محفظه شیشه‌ای به منظور قرار دادن حیوان در آن و مشاهده پاسخهای حیوان استفاده می‌شود. در زیر این محفظه شیشه‌ای آیینی با زاویه ۴۵ درجه نسبت به سطح افق تعبیه شده است که مشاهدات را آسانتر و دقیقتر می‌کند. جهت آزمایش بیست میکرولیتر فرمالین ۲/۵٪ به زیر پوست پنجه یکی از پاها موش تزریق می‌شود. سپس مدت زمان لیسیدن یا گاز گرفتن پای که فرمالین دریافت کرده است طی دو مرحله سریع و تاخیری ثبت می‌شود. معمولاً ۵-۰ دقیقه اول تست را مرحله حاد و ۱۵-۶۰ دقیقه را مرحله مزمن می‌نامند^(۴۰).

۴- اثر عصاره گیاهان دارویی بر درد:

به دلیل عوارض جانبی بالقوه و فقدان کارایی درمان‌های استاندارد (استفاده از داروهای شیمیایی و سنتتیک)، کاربرد

تانن‌ها، روغنهای ضروری مثل پینن، لیمونن و سینئول، ها، ایریدوئیدها، ترکیبات الکلی نظیر ساپونین، کافور، الفا کلک‌های مونوترپن، دی ترپنوئیدها، ریوفلاوین، ترپن‌ها، رزین تیوجن، سینئول، میرسین است.

جدول ۱- مثالهایی از گیاهان دارویی ایران به همراه نام تیره و انواع آزمونهای سنجش ضد درد آنها و مکانیزم‌های احتمالی ضددرد آنها

منبع	مکانیزم احتمالی	فراکسیون و اندام مورد استفاده	نوع تست درد	نام تیره	نام علمی گیاه	نام محلی گیاه
(۵۰)	مهار مسیر سنتز پروستاگلندین‌ها	اسانس و عصاره هیدروالکلی برگ و گل	Light tail flick	Lamiaceae (Labiatae)	<i>Salvia hydrangea</i>	ارونه
(۵۱)	تاثیر بر فرایندهای التهابی	متانولی	tail flick و تست فرمالین		<i>Lavandula officinalis</i>	اسطوخودوس
(۴۱)	-	هیدروالکلی گیاه	tail flick و Hot plate		<i>Thymus vulgaris</i>	آویشن
(۴۴)	مکانیزم ضددردی مرکزی	آبی سرشاخه‌ها	tail flick		<i>Melissa officinalis</i>	بادرنجبویه
(۴۲)	مهار سنتز NO و واسطه‌های التهابی و گیرنده‌های NMDA و تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی	آبی الکلی برگ	آزمون فرمالین		<i>Menthe pulegium</i>	پونه
(۵۲)	مهار سنتز پروستاگلندین‌ها و مهار سیستم عصبی مرکزی	آبی برگ	آزمون پیچش و فرمالین و پرش دم		<i>Teucrium hyrcanicum</i>	مریم نخودی خزری
(۵۳)	سیستم اپیوئیدی و مهار میانجی‌های پیش التهابی	الکلی برگ	آزمون فرمالین		<i>Salvia hypoleuca</i>	-
(۵۴)	مهار آزادسازی اسید آراشیدونیک و سنتز پروستاگلندین‌ها و اثر بر سیستم اپیوئیدی	آبی الکلی برگ و سرشاخه‌ها	آزمون پیچش		<i>Ziziphora tenuior</i>	کاکوتی
(۵۵)	اتصال به گیرنده‌های درد و تاثیر بر کانال‌های حساس به لیگاند و کاهش ورود سدیم	آبی	پرش دم		<i>Teucrium polium</i>	کلپوره
(۱۰)، (۵۶)	ترکیبات آنتی اکسیدانتی و فرایندهای التهابی و گیرنده‌های اپیوئیدی	آبی	پرش دم		<i>Origanum vulgare L.spp.viride</i>	مرزنجوش
(۵۷)	از طریق مکانیزم‌های مرکزی و فرایندهای التهابی	عصاره آبی بذر	تست فرمالین و پرش دم		<i>Satureja hortensis linn</i>	مرزه
(۲۸)، (۵۸)	اثرات محیطی و فرایندهای التهابی و گیرنده‌های اپیوئیدی	اتانولی بخش‌های هوایی و هیدروالکلی برگ	آزمون پیچش و آزمون فرمالین و پرش دم		<i>Salvia sclarea</i>	مریم گلی
(۳۶)	اثرات مرکزی و محیطی	اتانولی برگ	تست فرمالین و صفحه داغ و آزمون پیچش		<i>Mentha piperita Linn</i>	نعناع
(۳۹)	مهار سیکلواکسیژناز	هیدروالکلی سرشاخه‌ها	تست فرمالین و غوطه‌وری دم		<i>Stachys Lavandulifolia</i>	چای کوهی
(۵۹)	وجود فلاونوئیدها و موادی با خاصیت بنزودیازپین‌ها	پودر برگ (تجویز خوراکی)	آزمون فرمالین	Asteraceae	<i>Artemisia dracunculus</i>	ترخون

منبع	مکانیزم احتمالی	فراکسیون و اندام مورد استفاده	نوع تست درد	نام تیره	نام علمی گیاه	نام محلی گیاه
(۴۳)	مکانیزم‌های کولینرژیک	قطره تجاری (Chamamill)	تست فرمالین		<i>Matricaria chamomilla</i>	بابونه
(۶۰)	سروتونرژیک، گابائترژیک و آدرنرژیک و فرایندهای التهابی	آبی الکلی سرشاخه‌های هوایی	تست فرمالین		<i>Gundelia tournefortii</i> L.	کنگر
(۶۱)	فرایندهای التهابی	الکلی اندام‌های هوایی	صفحه داغ		<i>Tanacetum parthenium</i>	مخلصه
(۴۷)	مکانیزم ضددردی محیطی و مسیرهای کولینرژیک	هیدروالکلی میوه	تست فرمالین	Solanaceae	<i>Solanum melongena</i>	بادمجان
(۴۹)	مکانیزم‌های کولینرژیک و اپیوئیدی	الکلی دانه	غوطه وری دم		<i>Hyoscyamus niger</i>	بنگ دانه
(۳۳)	تقویت سیستم اپیوئیدی و کاهش واسطه‌های دردزای محیطی و مرکزی	الکلی بذر	آزمون فرمالین و آزمون صفحه داغ		<i>Datura stramonium</i> L.	تاتوره
(۹)	از طریق مهار مسیرهای مرکزی و محیطی	عصاره هیدروالکلی ریشه	tail flick تست فرمالین	Boraginaceae	<i>Solenanthes circinnatus</i>	آزار چوب
(۳۸)	تاثیر فلاونوئیدها و استروئیدها	الکلی بخش‌های هوایی	آزمون پیچش	Euphorbiaceae	<i>Euphorbia helioscopia</i>	شیرمال
(۶۲)	تاثیر اسیدهای چرب ضروری	آبی و روغنی میوه	آزمون فرمالین	Umbelliferae	<i>Carum copticum</i>	زنیان
(۶۳)	مهار سنتز NO و گیرنده‌های NMDA و تحریک سیستم اپیوئیدی و آدرنرژیک	آبی الکلی بخش‌های هوایی	تست فرمالین		<i>Dorema aucheri</i>	بیلهر
(۶۴)	فعال کردن مسیرهای ضددردی	الکلی برگ	تست فرمالین و تست اسید استیک		<i>Petroselinum crispum</i> L.	جعفری
(۶۵)	مهار سیکلواکسیژناز	هیدروالکلی میوه	تست فرمالین		<i>Apium graveolens</i>	کرفس
(۶۶)	خواص ضددردی مرکزی و اثر بر رسپتورهای اپیوئیدی	آبی الکلی برگ	آزمون صفحه داغ و آزمون پرش دم	Lilaceae	<i>Allium jesdanum</i>	بن سرخ
(۳۷)	مهار گیرنده‌های اپیوئیدی و مهار مدیاتورهای التهابی	هیدروالکلی صمغ	آزمون صفحه داغ و آزمون پیچش و آزمون فرمالین	Anacardiaceae	<i>Pistacia vera</i> L.	پسته
(۶۷)	مهار سنتز پروستاگلندین‌ها	هگزانی، اتیل استاتی و متانولی میوه، برگ و ریشه	رایتینگ و صفحه داغ	Adoxaceae	<i>Sambucus ebulus</i>	پلم
(۶۸)	مهار سنتز پروستاگلندین‌ها و سایر میانجی‌گرهای التهابی	هیدروالکلی میوه	آزمون فرمالین	Verbenaceae	<i>Vitex agnus castus</i>	پنج انگشت
(۶۹)	-	آبی تخم	آزمون فرمالین	Apiaceae	<i>Coriandrium sativum</i>	گشنیز
(۷۰)	تاثیر سیستم سروتونرژیک	آبی برگ	آزمون فرمالین	Fabaceae	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	شنبلیله
(۷۱)	اثرات مرکزی و محیطی	الکلی و آبی بخش‌های هوایی (ساقه و برگ)	آزمون صفحه داغ و پرش دم	Portulacaceae	<i>Portulaca oleracea</i>	خرقه
(۷۲)	افزایش کربوهیدراتهای خون و افزایش سطح بتاندروفینها و مکانیزم‌های محیطی	آبی میوه	آزمون فرمالین و پرش دم و Paw pressure	Palmaceae	<i>Phoenix dactylifera</i>	خرما

منبع	مکانیزم احتمالی	فراکسیون و اندام مورد استفاده	نوع تست درد	نام تیره	نام علمی گیاه	نام محلی گیاه
(۴۵)	مهار سنتز NO و مهار TNF و COX2 و مهار تولید پروستاگلندین‌ها و تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی	آبی الکلی پوست ساقه	آزمون فرمالین	Lauraceae	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	دارچین
(۷۳)	مهار آزاد سازی کلسیم، انسداد گیرنده TRPA1، مهار سنتز NO و سیتوکاین‌ها و پروستاگلندین E2	آبی الکلی سرشاخه‌ها	آزمون فرمالین	Artemisia	<i>Artemisia siberi Besser</i>	درمنه دشتی
(۷۴)	تحریک گیرنده‌های گابا A	آبی الکلی ساقه و برگ	آزمون فرمالین و پرش دم		<i>Artemisia herba alba</i>	درمنه
(۷۵، ۷۶)	گیرنده‌های اپیوئیدی	عصاره آبی گیاه	آزمون فرمالین	Cannabaceae	<i>Humulus lupulus L.</i>	رازک
(۷۷)	گیرنده‌های سروتونرژیک و هیستامینرژیک	آبی میوه	آزمون فرمالین	Apiaceae	<i>Foeniculum vulgare</i>	رازیانه
(۷۸)	مهار احتمالی گیرنده‌های NMDA و سنتز نیتریک اکسید	آبی گل	آزمون فرمالین	Iridaceae	<i>Crocus sativus</i>	زعفران
(۷۹)	مهار آزادسازی واسطه‌های محیطی، سیتوکاین، TNF و اینترلوکین 1 β ، فاکتور هسته‌ای کاپا β	الکلی ریزوم	آزمون فرمالین	Zingiberaceae	<i>Zingiber officinalis, Z.o</i>	زنجبیل
(۲)	-	آبی میوه	آزمون فرمالین		<i>Cuminum cyminum L.</i>	زیره سبز
(۸۰)	مهار میانجیهای پیش التهابی و گیرنده‌های NMDA	آبی میوه و آبی برگ	آزمون پیچش و آزمون فرمالین	Elaeagnaceae	<i>Elaeagnus angustifolia</i>	سنجد (زیتون روسی)
(۳۴)	اثرات ضد التهابی و مسیرهای اپیوئیدی	متانولی پیاز	آزمون صفحه داغ و آزمون فرمالین	Colchicaceae	<i>Colchicum szovitsii Fisch& C.A.Mey</i>	سورنجان کرمانی (گل حسرت برفی)
(۸۲)	فعالیت هسته پارازیگانتوسلولاریس	عصاره آبی گیاه	آزمون فرمالین	Droseraceae	<i>Drosera spatulata</i>	شبنم خورشید
(۸۳)	مهار مهاجرت گلبول‌های سفید و تولید واسطه‌های التهابی در نوتروفیل‌ها	هیدروالکلی ریشه	آزمون فرمالین و پرش دم	Fabaceae	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	شیرین بیان
(۴۸)	مهار آنزیم COX1 و 5-LO	آبی سرشاخه‌های گلدار	آزمون فرمالین و پرش دم	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum</i>	علف چای (گل شهناز)
(۸۴)	ضد التهابی و مرکزی	متانولی میوه	فرمالین	Piperaceae	<i>Piper nigrum</i>	فلفل سیاه
(۸۵)	مهار آنزیم COX1، مهار آزاد سازی کلسیم، مکانیزم‌های کولینرژیک و هیستامین و آدرنرژیک	الکلی برگ	تست فرمالین	Juglandaceae	<i>Juglans regia</i>	گردو
(۸۶)	سیستم اپیوئیدی	آبی، الکلی و کلروفرمی گل	صفحه داغ و پرش دم	Rosaceae	<i>Rosa damascena</i>	گل محمدی

منبع	مکانیزم احتمالی	فراکسیون و اندام مورد استفاده	نوع تست درد	نام تیره	نام علمی گیاه	نام محلی گیاه
(۳۵)	آلکالوئیدها	متانولی بخش‌های هوایی	تست فرمالین و صفحه داغ	Papaveraceae	<i>Glaucium grandiflorum</i>	گلوسیوم گرنديفلورم
(۸۷)	فرایندهای التهابی	متانولی گل	تست فرمالین و صفحه داغ	Comositeae	<i>Matricaria chamomilla</i>	بابونه
(۸۸)	مکانیزم‌های مرکزی و محیطی	آبی-الکلی برگ	آزمون فرمالین و پرش دم		<i>Lactuca sativa longifolia</i>	کاهوی ایرانی
(۸۹)	مهار سنتز NO و COX2	هیدروالکلی دانه	تست فرمالین	Papilionaceae	<i>Securigera securidaca</i> L.	گنده تلخه
(۹۰)	فرایندهای التهابی و فاقد اثرات اپیوئیدی	متانولی میوه	آزمون فرمالین و پرش دم	Leguminosae	<i>Melilotus officinalis</i>	ناخنک
(۹۱)	سیستم اپیوئیدی	آبی الکلی ریشه	آزمون فرمالین	Berberidaceae	<i>Berberis vulgaris</i> L.	زرشک

بحث و نتیجه گیری:

درد هنگام وقوع آسیب بافتی ایجاد و باعث می‌شود فرد واکنشی جهت حذف محرک درد آور انجام دهد. در پاتوفیزیولوژی درد ارتباط بسیار پیچیده‌ای بین ساختمانهای محیطی و مرکزی از سطح پوست تا کورتکس مغز وجود دارد. به طوری که می‌توان گفت درد پاسخی شامل بخشهای حسی، هیجانی و عاطفی است. بیماری، التهاب و آسیب به سیستم عصبی مرکزی و محیطی موجب تغییرات بارز در مسیرهای درد مانند افزایش تحریک پذیری، تغییر بیان ژن و مولکول‌های جدید نظیر نوروترانسمیترها، آنزیم‌ها و گیرنده‌ها می‌شود. ابتلا به بعضی از دردها در درازمدت اثرات نامطلوب روحی و روانی بر فرد تحمیل می‌کند. به همین دلیل بشر همیشه به دنبال یافتن راه حلی برای از بین بردن یا کاهش درد بوده است^(۹۱).

درد یکی از پدیده‌هایی است که هر انسانی در طول عمر خود با آن مواجه شده و یک عامل هشدار دهنده محسوب می‌گردد، اما به هر حال یک احساس ناخوشایند است و بشر به دنبال راهی برای مقابله با آن بوده است. آنالیز تحقیقهای دهه‌های اخیر نشانگر توجه خاص در مورد داروهای ضد درد است. از آنجایی که داروهای ضد درد موجود در بازار دارویی، طیف وسیعی از عوارض نامطلوب را از خود نشان می‌دهند^(۳۴)، به عنوان مثال شبه آسپیرین‌ها آسیبهایی را به دستگاه گوارش، کلیه‌ها و سیستم عصبی مرکزی وارد می‌سازند و علاوه بر این در بعضی از بیماران موثر نیستند. در مورد داروهای ضد درد

اپیوئیدی نیز مشکلاتی مانند مقاومت به دارو، وابستگی، سرخوشی و سوءاستفاده وجود دارد^(۵۷)، گیاهان دارویی از ابتدائی ترین روشها برای مقابله با بیماریها و تسکین درد بوده اند^(۳۴). عقیده بر این است که اغلب ترکیبات طبیعی و به خصوص گیاهان طبی می‌توانند منبع یافتن ترکیبات جدید باشند. به دلیل اینکه برخی ترکیبات مشهور دارویی فعلی مثل آسپیرین، آتروپین، مورفین و کوکائین از گیاهانی که به عنوان ضد درد استفاده می‌شده اند به دست آمده است^(۵۷).

مصرف مواد شیمیایی و گیاهی یکی از روشهایی است که در کنترل درد قدمتی کهن دارد^(۸۰). به علت وجود مواد موثر در داروهای گیاهی و همراه بودن آنها با مواد دیگر یک حالت تعادل بیولوژیکی بوجود می‌آید که مانع از انباشته شدن آنها در بدن می‌شود. وجود عوارض جانبی کم و یا نداشتن عوارض جانبی علت برتری قابل ملاحظه گیاهان دارویی نسبت به داروهای شیمیایی ضد درد است^(۲).

همان طوری که از جدول ۱ پیداست بیشترین آزمون مورد استفاده در بررسیهای ضد دردی آزمون فرمالین است. آزمون فرمالین دارای دو مرحله حاد و مزمن است. مرحله حاد آن مربوط به دردهای غیرالتهابی (نوروژنیک) است که در این مرحله پیام درد از طریق مسیرهای عصبی خاص منتقل می‌شود. مرحله مزمن مربوط به دردهای التهابی بوده که در این مرحله انتقال پیام درد به علت واکنش التهابی ناشی از تزریق فرمالین است. معمولا داروهایی که بتوانند بر روی سیستم عصبی اثر

داشته باشند بر مرحله حاد تاثیر گذار بوده و داروهای ضد التهاب اغلب در مرحله مزمن آزمون فرمالین منجر به تعديل درد می شوند^(۲). عوامل ضد دردی مختلف ممکن است در مرحله نخست و ثانویه به صورت کاملاً متفاوتی عمل نمایند. بنابراین، این آزمون می تواند برای مشخص شدن مکانیسم احتمالی ضددردی عامل مورد مطالعه به کار رود. داروهای نظیر اپیوئیدها که به صورت مرکزی عمل می کنند، هر دو مرحله را مهار می نمایند^(۳۵). اثر تولید شده در مرحله اول وابسته به اثرات مستقیم و حد واسط بر گیرنده های حسی، برادی کینین یا مسیر گلو تاما ترژیک است^(۲۸)، اما ضددردهایی که به صورت محیطی عمل می کنند مانند آسپرین، ایندومتاسین و دکرامتازون تنها مرحله تاخیری را مهار می کنند. به نظر می رسد که مرحله تاخیری یک پاسخ التهابی همراه با درد ناشی از التهاب است که می تواند توسط داروهای ضد درد التهاب مهار شود^(۳۵).

یکی از ترکیبات فراوان در گیاهان با خاصیت ضددردی فلاونوئیدها هستند. فلاونوئیدها ترکیبات پلی فنل طبیعی موجود در گیاهان می باشند که دارای خواص ضد دردی و ضد التهابی اند^(۸۹). فلاونوئیدها می توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند و به واسطه مکانیزم های مختلفی از جمله اثر بر گیرنده های $GABA_A$ ، اپیوئیدی، آلفا دو آدرنژیک و مهار آنزیم های درگیر در التهاب در مغز درد را به صورت مرکزی کنترل کنند. در نواحی مختلف سیستم عصبی از جمله در ناحیه نوکی شکمی جانبی بصل النخاع (Rostral ventrolateral medulla) که هسته پارازیگانتوسلولاریس نیز بخشی از آن است، وجود گیرنده های $GABA_A$ ، اپیوئیدی، آلفا دو آدرنژیک گزارش شده است. تحریک این گیرنده ها موجب بی دردی می شود^(۸۲).

فلاونوئیدها با مهار سیکلواکسیژناز در بافت ملتهب، مانع از تشکیل پروستاگلندین ها می شوند. پروستاگلندین ها سبب تحریک رسپتورهای درد می شوند. گیاهان حاوی فلاونوئید بسیاری از آثار خود را با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز اعمال می کنند^(۳۸).

فلاونوئیدها یکی از مهار کننده های آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید به شمار می روند و مانع تولید NO می شوند که به دنبال تزریق فرمالین افزایش می یابد، بنابراین کاهش آن منجر به فعالیت ضد دردی می شود. سایر مطالعات نشان می دهند که فلاونوئیدها با مهار فعالیت گیرنده های N-متیل-D-آسپاراتات سبب کاهش کلسیم داخل سلولی می شوند و به دنبال آن فعالیت آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید و فسفولیپاز A2 وابسته به کلسیم کاهش می یابد و در نتیجه با کاهش NO و پروستاگلندین ها اثرات ضد دردی خود را نشان می دهند. مهار فعالیت آنزیم فسفولیپاز A2 باعث مهار تبدیل اسید فسفوتیدیک به اسید آراشیدونیک می شود و در نتیجه سنتز پروستاگلندین ها مهار می گردد^(۳۱). با توجه به شواهد موجود، فلاونوئیدها با مهار فاکتور نکروز کننده تومور (TNF)^(۴۵) و مهار آنزیم سیکلواکسیژناز تولید پروستاگلندین (E) را از اسید آراشیدونیک در پاسخ به محرک های التهابی مهار می کنند^(۸۹).

فلاونوئیدها از جمله آپی ژنین تجمع لیپیدهای شناور را که برای سیگنال کردن درد ضروری هستند را کم می کند. بنابراین، فلاونوئیدها با مهار تجمع گیرنده ها و آبشار سیگنالی درد التهابی را کم می کنند^(۶۵).

فلاونوئیدهای موجود در ترخون با خاصیت حفاظت کننده در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از حالت هیپرگلیسمی و موادی با خاصیت مشابه بنزودیازپین ها سبب کاهش درد شده است^(۵۹). تاثیر مستقیم فلاونوئیدها بر سنتز پروستاگلندین ها اثبات شده است. از آنجا که NO میانجی پردردی است، بنابراین کاهش آن منجر به فعالیت ضددردی می شود. فلاونوئیدها از طریق سیستم اپیوئیدی و سیستم آدرنژیکی در تعديل درد دخالت دارند. از بین روغن های ضروری ترکیب آلفا-اودسمول مهار کننده کانال های کلسیمی نوع P/Q حساس به امگا توکسین می باشد و از این طریق موجب مهار آزاد سازی نوروترانسمیترها از پایانه های فیبرهای درد در شاخ خلفی نخاع می شود و در نهایت باعث کاهش درد می گردد^(۶۳).

گلیسرین یکی از ترکیبات شیرین بیان است که اثر ضد التهابی خود را با مهار مهاجرت گلبول های سفید به سمت

ناحیه ملتهب و مهار تولید واسطه‌های التهابی در نوتروفیل‌ها اعمال می‌کند. استفاده خوراکی از شیرین بیان موجب مهار آنزیم ۱۱-بتا دهیدروژناز و به دنبال آن افزایش سطح کورتیزول خون می‌شود. این امکان وجود دارد که این ماده از طریق کاهش التهاب موجب کاهش درد در مرحله دوم تست فرمالین شود^(۸۳).

از ترکیبات ضد دردی در گیاهان منتون، تانن و منتول است. مطالعات نشان می‌دهد منتول دارای گیرنده اختصاصی در غشای سلول است که منجر به کاهش جریان رو به داخل سلولی در حالت استراحت شده و آستانه تحریک سلول‌ها را افزایش می‌دهد. این ترکیب با اثر بر کانال‌های کلسیمی موجود در غشای سلول‌های عصبی به ویژه نورون‌های مسیر درد، سبب کاهش جریان کلسیمی رو به داخل شده و تحریک پذیری و میزان انتقال سیناپسی را کاهش می‌دهد و منجر به کاهش احساس درد می‌شود. با توجه به تاثیر منتول بر رسپتورهای اپیوئیدی کاپا احتمالاً منتول موجود در عصاره گیاهان روی این رسپتورها تاثیر می‌گذارد و بدین طریق جریان و انتقال سیگنال درد را مهار می‌کند و منجر به کاهش احساس درد می‌شود^(۴۲).

عصاره بعضی از گیاهان مانند جعفری یا خرفه احتمالاً با فعال کردن سیستم‌های دخالت کننده در مسیر ضددردی مانند اپیوئیدرژیک، گابائژژیک، کولینرژیک و گلوتاماترژیک اثرات خود را اعمال می‌کند^(۷۱، ۷۶).

در مورد گیاهانی که حاوی قند بالا نظیر خرما هستند، ممکن است قسمتی از اثرات ضد دردی آنها از طریق افزایش سطح هیدرات‌های کربن خون باشد. از طرفی بیست دقیقه بعد از تجویز مواد شیرین مزه سطح بتاندروفرین‌های هیپوتالاموس افزایش می‌یابد^(۷۲).

برای ترکیبات ترپنی خاصیت مهار کنندگی متابولیسم اسید آراشیدونیک و آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز ذکر شده است. همچنین لینالول یکی از ترکیبات مونوترپنی دارچین است که بر رسپتورهای درد اثر کرده و سبب خاصیت ضددردی می‌شود. لینالول با باز کردن کانال‌های پتاسیمی باعث ایجاد توان مهاری در نورون‌های سیستم عصبی مرکزی می‌شود.

فنل‌هایی نظیر اوژنول سبب مهار ورود کلسیم به داخل سلول گشته و از این طریق رها سازی نوروترانسمیترهای دخیل در درد را از پایانه فیبرهای آوران درد در شاخ خلفی نخاع مهار می‌کند^(۴۵).

مونوترپن‌های فنولی نظیر تیمول و کارواکرول^(۵۶) دارای اثرات مهار کننده بر پروستاگلندین‌ها هستند^(۱۰).

ماده جینجروول به عنوان ترکیب موثره ریزوم زنجبیل توانایی قوی در مهار تولید پروستاگلندین‌ها، لوکوترین‌ها و کینین را به عنوان مهمترین واسطه‌های التهابی دارد. به علاوه، سبب مهار آزاد سازی انواع سیتوکین‌ها، TNF و اینترلوکین یک بتا و کاهش عامل کاپا بی توسط این عصاره می‌شود. عصاره زنجبیل سبب کاهش تولید NO و PGE2 می‌شود. این ترکیبات واسطه‌های مهم افزایش نفوذپذیری عروقی هستند. کاهش نفوذپذیری عروقی و تولید واسطه‌های درد و التهاب به عنوان مهمترین عوامل تخفیف دهنده التهاب و به دنبال آن درد توسط زنجبیل است^(۷۹).

از ترکیبات الکلی، کافور باعث کاهش درد التهابی می‌شود. کافور موجب غیر حساس شدن کانال‌های TRPV1 شده که اثرات ضددردی دارد. کافور سنتز NO و سیتوکاین‌ها و پروستاگلندین E2 را مهار می‌کند. همچنین سبب مهار آزاد سازی کلسیم می‌شود^(۷۳).

ترکیبات فنلی نظیر تیمول اثرات پاراسمپاتیک را تقلید می‌کند. سیستم کولینرژیک یکی از سیستم‌های تعدیل کننده درد است^(۶۲).

عصاره آبی علف چای از طریق مکانیزم‌های سروتونرژیک، آلفا ۲ آدرنرژیک و اپیوئیدرژیک از طریق مهار آنزیم COX1 و 5-LO نیز عمل می‌کند. مشاهده شده است که بعد از رهاش لوکوترین‌ها از بافت‌های آسیب دیده فیبرهای حسی حساس می‌شوند. این حساس شدن از طریق لوکوترین‌های B4 و D4 که از متابولیت‌های مسیر لیپوآکسیژناز می‌باشند اتفاق می‌افتد. مهارکننده‌های 5-LO مانع تولید لوکوترین‌های B4 و D4 می‌شوند. از طرف دیگر رهاش پروستاگلندین‌ها و لوکوترین D4 و مهار کننده‌های COX1 دردهای تونیک ایجاد شده مانند درد فاز دوم آزمون فرمالین و درد ناشی از اسید استیک را

کاهش می‌دهند. نقش مهار 5-LO بر رهایش پروستاگلندین‌ها و تولید لوکوترین‌های مختلف B4 و D4 در طی مرحله دوم (التهابی فرمالین) تا حدود زیادی روشن شده است^(۴۸).

مهمترین ترکیبات میوه فلفل آکالوئیدهای پی‌پرین و پی‌پریدین می‌باشد. ترکیب پی‌پریدین به طور مستقیم روی ریسپتورهای اپیوئیدی اثر می‌گذارند^(۴۹).

اثر ضددردی گیاه کاکوتی از خانواده نعنائیان به پولگون نسبت داده شده است که به نظر می‌رسد از طریق مهار اسیدآراشیدونیک اسید و سنتز پروستاگلندین‌ها و اثر بر اپیوئیدها باشد^(۵۰).

لاکتوکاریوم موجود در کاهو سبب مهار فعالیت آنزیم انکفالیناز شده و با حفظ انکفالین اثر ضددردی را به جای می‌گذارد^(۵۱).

به نظر می‌رسد که ترپنوئیدها، فلاونوئیدها و آکالوئیدها از طریق مهار سنتز پروستاگلندین‌ها و مهار سیستم عصبی مرکزی سبب اثر ضد دردی می‌شوند^(۵۲).

با توجه به مطالب ذکر شده می‌توان به این نتیجه رسید که در بین گونه‌های گیاهی که خاصیت ضد دردی دارند خانواده نعنائیان بیشترین گونه‌ها را به خود اختصاص داده و در بین ترکیبات مختلف با اثر ضد دردی فلاونوئیدها بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. همچنین ترپن‌ها، روغنهای ضروری و فرار نیز اثر ضددردی دارند. کشور ایران غنی از منابع گیاهان دارویی است و توجه به این گیاهان و حفظ آنها به عنوان سرمایه‌ای ملی می‌تواند در توسعه کشور نقش بسزایی داشته باشد.

REFERENCE:

1. M. Vaez Mahdavi, R.: The history of methodological studies and research of pain, Tehran: Shahed university Press, 44-41, 1996.
2. AA. Taherian, H. Etemadi, H Sadeghi: Assessment of Aqueous Extract of Seed of *Cuminum cyminum* L. on Neurogenic and Inflammatory Pain in Mice. *Journal of Medicinal Plants*: 2007,6(24) :44-50.
3. A. Ziai, B. Mesgarpour: *Medicinal herbs Publish of Tabib*, 415, 2006
4. A. Guyton, J. Hall: *Textbook of Medical Physiology: translating by F. Shadan* ,Iran: publishing Chehr, 903-1028, 2004.
5. Appenzeller D.F, Cantweel J.D. Health aspects of endurance training. New York:S.Karger; 1998. p564-568.
6. Saarto T. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J NeuralNeurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1372-3.
7. Sukkar M.Y, Munshid H.A, Ardawi M.S. *Concise human physiology*. Australia : Blackwell Science publication; 1993. 446-464.
8. Karimpour H: Antinociceptive effects of *Teucrium polium* L, Ph.D. thesis of Pharmacy degree, Tehran University of Medical Sciences, 2002.
9. Ranjbar, A.: Analgesic effect of *Solenanthes circinnatus* root extract in male rats. *Journal of Isfahan Medical School*: 2009, 27 (101): 660- 668
10. Sepehri G.R., and Sheibani V., Pahlavan Y, Afarinesh Khaki M.R., Effect of intracerebroventricular injection of aqueous extract of *Origanum vulgare* L. ssp. *virde* on pain threshold in male rats. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*: 2011, 11 (1): 52-58.
11. Messlinger K. What is a nociceptor? *Anaesthesist* 1997 Feb ;46(2):142-53.
12. Bhawe G Karin F, Carlton . Peripheral group 1 metabotropic glutamate receptors modulate nociception in mice .*Nature neuroscience* 2001; 4:417-423
13. Goudet C, Magnaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau RW, Pin JP. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res Rev* 2009 Apr;60(1):43-56.
14. Carozzi V, Marmiroli P, Cavaletti G. Focus on the role of glutamate in the pathology of the peripheral nervous system. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008; 7: 348-360.
15. Bear M. F, Barry Connors B. W, Paradiso M.A. *Neuroscience Exploring the brain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.p. 411.
16. Jessell TM. Substance P in nociceptive sensory neurons. *Ciba Found Symp* 1982;(91):225-48.
17. Berne R. M and Matthew L, Koeppen B.M, Stanton B.A. *Physiology*, 5d edition. UK: Mosby company; 2004.p.95-98.
18. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines . *Nat Rev Drug Discov* 2008 Jan.;7(1):41-53.

19. Mc mahon SB. NGF as a mediator of inflammatory Pain. *Philoso trans R Soc Lond [Biol.]* 1996; 351:431-440 .
20. Chuang H & et al . Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from ptdlns94,5)P2-mediated inhibition. *Nature* 2001; 411(6840):957-962.
21. Shu XQ, Mendell LM. Neurotrophins and hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci* 1999 Jul ; 96(14):7693-6.
22. Chen CC, Akopian AN, Sivilotti L, Colquhoun D, Burnstock G, Wood JN . A P2X purinoceptor expressed by a subset of sensory neurons. *Nature* 1995; 377(6548) :428-431.
23. Giuffrida A, Beltramo M, Piomelli D. Mechanisms of endocannabinoid inactivation: biochemistry and pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298:7-14.
24. Walker JM, Krey JF, Chu CJ, Huang SM. Endocannabinoids and related fatty acid derivatives in pain modulation. *Chem Phys Lipids* 2002; 121:159-172.
25. Sanger G.J. Endocannabinoids and the gastrointestinal tract; What are the key question? . *J Pharmacol* 2007; 152(5) :663-670.
26. D. Carroll, D Bowsher: Pain management and nursing care. Translation: A Shrofi, Sajedi F., N. Boustany. Pub. Of Chehr, Tehran, 311-315, 1995.
27. N. Gheibi, M. Javdan: Noxious behaviours from injection of formalin and morphine tolerance of addicted male rats. *The Journal of Qazvin University of Medical Sciences*: 2004, 31: 22-28.
28. A. Eidi, M. Eidi, A. Mazooji, S. Mortezaie: Antinociceptive effects of ethanolic extract of *Salvia sclarea* L. aerial parts in mice. *Journal of Sciences (Islamic Azad University)*: 2011, 20 (78/1): 61-70.
29. Nadeau S, Ferguson T, Valentein E, Vierck C, Petruska J, Streit W, Ritz L. *Medical neuroscience*. USA: Elsevier Health Sciences Publisher; 2004.p.313-350.
30. Wikipedia, the free encyclopedia. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. <http://en.wikipedia.org>
31. Lopez L.S, Pereira S.S, Silva L, Figueiredo k.A, Moura B.A, Almeida F, Sousa F. Antinociceptive effect of Topiramate in models of acute pain and diabetic neuropathy in rodents. *Life Sciences* 2009:105-110.
32. D. Farzin, L. Asghari, M. Norousi: Effect of different histamine receptor agonists and antagonists on the pain threshold caused by hot plate and abdominal Writhing in mice. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*: 2000, 10 (28): 40-54.
33. M. Khalili Najafabadi, S.M. Atyabi : Evaluation of analgesic effect of of *Datura stramonium* seed extract in hot plate and formalin tested on male rats. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*: 2004, 20 (3): 309-. 322.
34. M.R. Heidari, M. Vahedian , S. Momenzadeh, M.M. Hayatbakhsh-A: Evaluation of the analgesic effect of *Colchicum szovitsii* Fisch & C.A. Mey extract in mice: possible mechanism involved. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*: Summer and Autumn 2005 , Volume 2, Number 3 and 4: 187-194.
35. M. Semnani, M. Saeedi, M. Hamidian, H. Vafamehr, AR. Dehpour: anti-inflammatory, analgesic activity and acute toxicity of *Glaucium grandiflorum* extract. *J Ethnopharmacol* 2002, 80(2-3): 181-6.
36. Eidi , A.H. Rustaiyan, M. Eidi, M. Bahramian: Antinociception effects of ethanolic extract of *Mentha piperita* leaves in adult male mice. *Iranian Journal of Biology*: 2010, 23 (4): 613-621.

37. S. Parv ardeh, M. Niapoor, M. AslNassiri, H. Hosseinzadeh: Antinociceptive, anti-inflammatory and toxicity effects of Pistacia vera extract in mice and rat. *Irn. J. Med. Plants*:2002,1: 59-68.
38. A. BABAEI, A.A. PILEHVARIAN, M. SHIRANI, F. KHEYRI SOLEYMAN,TAJI,ASGARI A., M RAFIEIAN: EFFECT OF EUPHORBIA HELIOSCOPIA ON ACETIC ACID-INDUCED ABDOMINAL CONSTRICTIONS IN BALB/C MICE. *SHAHREKORD UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES JOURNAL: WINTER 2010, 11(4 (SUPPL 1 COMPLIMENTARY MEDICINE))*: 9-14.
39. S. Nasri, A. Ramezanghorbani, M. Kamalinejad: Analgesic and anti-inflammatory effects of hydroalcoholic extract Stachys lavandulifolia Vahl aerial parts in male mice. *Armaghan Danesh: JUNE-JULY 2011, 16(2 (62))*:161-171.
40. S. Nasri, N. Yousofvand, S. Khani: Effectiveness of exogenous testosterone and Finasteride on morphine analgesia in male mice using the formalin test. *Journal of Ilam University of Medical Sciences: Summer 2011, 19 (2)*: 48-38.
41. AA. Taherian, A. Rashidy Pour, M. Arefi, AA. Vafaei, M. Jarrahi, H. Miladi Gorji, M. Emami Abarghoii, H. Sadeghi: Effects of Hydroalcoholic extract of Thymus Vulgaris on pain (Tail Flick and Hot Plate) in mice: *Koomesh: 2004, Spring and Summer, 5(3,4)*, 179-185.
42. Mokhtari M, Shariati M, L Khodaparast: The antinociceptive effect of hydro-alcoholic extract of leave Mentha pulegium in formalin test in male rat. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences / 10 (4 (suppl 3- Serial : 40: 2009 , 12-7)*.
43. A. Vahidi, M.H. Dashti, S.H. Jamaladdini: Antinociceptive effect of Chamomill on Formalin induced pain in Rat: *Scientific Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services : Summer 2001 9(2)*, 60-66.
44. Miladi Gorji H, Rashidi Pour A, Vafaei AA, Taherian AA: Opioid receptors role on anti-nociceptive effects of the aqueous extracts of Melissa Officinalis in mice: *Journal of Hormozgan University of Medical Sciences: 2006;10(1)*:28-23.
45. Dashti-Rahmatabadi M, Vahidi Merjardi A, Pilavaran A, Farzan F. Antinociceptive Effect of Cinnamon Extract on Formalin Induced Pain in Rat. *JSSU. 2009; 17 (2)*:190-199
46. Ranjbar, A.: The Effect of Solenanthus circinnatus root extract on acute carrageenan – Induced inflammation. *Journal of Isfahan Medical School: 2007, 26 (91)*:349-353
47. M H Dashti Rahmatabadi, M Anvari et al: The effect of Solanum melongena L. hydro-alcoholic extract on chronic pain in male mice as compared with morphine: *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants:2009, 25(1)*: 129-138.
48. M Khaksarian, M Javan, A Sonboli, F Motamedi: Inhibition of acute and chronic pain in male rats by aqueous extract of Hypericum perforatum L: *Yafteh. 2004; 5 (3)*:11-1
49. Z. Kiasalari, M. Khalili, M. Ashrafi: Anti-nociceptive effect of alcoholic extract of henbane seed on the different phases of estrous cycle of female Rats: *J Gorgan Uni Med Sci: Winter 2010; 11 (4)*:1-7
50. V.A HAJ HASHEMI, A GHANADI, D MOSAVI: ANALGESIC AND ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF TOTAL EXTRACT, FLAVONOID FRACTION AND VOLATILE OIL OF SALVIA HYDRANGEA. *Journal of Research in Medical Sciences: 2000; 5 (4)*: 10 - 14.

51. Heidari MR, Zahedi MJ and Rezvani H: Analgesic effect of *Iavandula officinalis* and histopatological studies in mice: Scientific-Research Journal of Shahed University (DANESHVAR): 2000; 30(7): 23-30.
52. A. Farshchi , G. Ghiasi , A. Abdollahasl: Antinociceptive and antiinflammatory effects of *Teucrium hyrcanicum* aqueous extract in male mice and rats: Physiology and Pharmacology: Spring 2010; 14(1): 78 – 84.
53. A. Eidi *, k. Parivar, A. Mazouji , Z. Akhtari Antinociceptive effects of essential oil of *Salvia hypoleuca* L. in mice. Medical Science Journal of Islamic Azad University: 2006, 16 (3) :165-169
54. M. Zendehtdel , J. Ghahhari, GhH. Vaezi, N. Shariatifar: The study of hydroalcoholic extract of *Ziziphora tenuior* on visceral pain with writhing test in mice. Ofogh-e-Danesh. GMUHS Journal. 2009, 15(3): 24-30.
55. MR. Shahraki, H. MirShekari, MJ. Palan: The comparison of nociceptive effect of *Teucrium polium* and morphine in female rats : Ofogh-e-Danesh. GMUHS Journal: 2005, 12 (1): 10-14.
56. Y. Pahlavan, GR Sepehri, MR. Afarinesh Khaki, V. Sheibani, K. Esmail Pour Bezenjani, Pahlavan B: Intervention of Morphine and Naloxone on Analgesic Effects of *Origanum vulgare* Extract in Male Rat: Journal of Ardabil University of Medical Sciences: 2010, 11 (2): 142-134.
57. J. VERDI, M. KAMALINEZHAD, M. SABET KASAEI, SH. SHARIF: ANALGESIC EFFECT OF AQUEOUS SATUREJA HORTENSIS L. SEED EXTRACT IN MALE RAT. Journal of PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY; Fall 2004-Winter 2005, 8(2):163-168.
58. A. Arzi, A. Sarkaki , N. Aghel, Z. Nazari, M. Zarei Naserabadi: The Effect of *Salvia officinalis* Hydroalcoholic Extract on Analgesic Effect of Morphine in Rat. Sci Med J 2011;10(5):505-13
59. M. Roghani , T. Baluchnejadmojarad, B. Sabouri , N. Nahavandi: The analgesic effect of oral administration of tarragon in diabetic rats. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences:2006; 9 (4) :19-24
60. Sh. Oryan, S. Nasri, GhR. Amin, SMM. Kazemi-Mohammady: Anti nociceptive and anti-inflammatory effects of aerial parts of *Gundelia tournefortii* L. on NMRI male mice. Journal of Shahrekord University Of Medical Sciences: Winter 2011, 12(4.) (Suppl 1);: 8-16
61. Parvin N, Ansari Samani R, Shahinfard N, Reissi S, Alibabaie Z, A. Asgari A. Effect of alcoholic extract of *Tanacetum parthenium* on acute pain in rat. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences: 2012, 16 (1) :15-21
62. S.H. HEJAZIAN, A. FATAHI BAFGHI, M MAHDAVI SEYED: THE ANALGESIC EFFECTS OF AQUEOUS PART OF *CARUM COPTICUM* (L.) C. B. CLARKE EXTRACT ON CHRONIC PAIN AND COMPARISON WITH OIL PART OF EXTRACT IN MICE. RANIAN JOURNAL OF MEDICINAL AND AROMATIC PLANTS; SPRING 2009; 25(1 (43));104-112.
63. M. Mokhtari, M. Shariati, H. Niknam: The Effect of Antinociceptive and Anti inflammatory of Hydro –Alcohol Extract of *Dorema aucheri* on FormalinTest and Carrageenan Model in Rats. Journal of Rafsenjan University of Medical Sciences: 2008, 7 (3) :165-172
64. A. Eidi, M. Eidi, L. Badiei: Antinociceptive effects of ethanolic extract of parsley (*Petroselinum crispum* L.) leaves in mice. 2009, 19 (3) :181-186
65. S. Nasri, M. Ramazani, N. Yasa. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of hydro-alcoholic extract of *Apium graveolens*. J Shahrekord Univ Med Sci: 2009, 10 (4) :25-31

66. M. Khaksarian, M. Meshkatosadat, R. Farzi, F. Safarpour. A Study of Chemistry and Antinociceptive Properties of Medicinal Plant *Allium Jesdianum* Leaves and the Probable Role of Opioidergic System. *Yafteh*: 2008, 9 (4) :21-26
67. MA. Ebrahim Zadeh, M. Mahmoodi, S. Saeid Nia, F. Pour Morad, E. Salimi: Anti-inflammatory and antinociceptive properties of fractionated extracts in different parts of *Sambucus Ebulus*. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*: 2006, 16(54) :42-35.
68. Ramezani M, Amin GH, Jalili A: Antinociceptive and anti-inflammatory effects of hydroalcoholic extract of *Vitex agnus castus* fruit in mice. *Journal of Shahrekord University Of Medical Sciences*: Winter 2010, 11(4) (Suppl 1): 51-46.
69. A. Taherian, A. Rashidy-Pour, A. Vafaei, M. Jarrahi, H. Miladi-Gorgi, M. Emami-Abarghooii et al . Effect of Aqueous Extract of the *Coriandrum Sativum* Seed on the Reduction of Acute and Chronic Pain in Mice. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2004; 3 (4) :243-249
70. AR. Parvizpour, AH. Ahmadiani, M. Kamali Nejad. Possible role of Serotonergic and Opioid systems in analgesia induced by administration of *Trigonella Foenum-Graecum* (TFG) leaves extract. *Physiology & Pharmacology Journal* 2000, 4(1) :69-63.
71. M.R. Hajzadeh , H. Rakhshandeh, M. Esmaeilzadeh , A. Ghorbani. Analgesic and anti-inflammatory effects of *Portolaca oleracea* extracts in mice & rat. *Koomesh*: 2004, 5 (3) :113-120
72. M. Asadi Shekaari, V. Sheibani, H.A. Ebrahimi, M. Rismanchian, T.P. Kalantari Pour, M.R. Afarinesh: EFFECT OF LONG TERM CONSUMPTION OF AQUEOUS DATE FRUIT EXTRACT ON ANALGESIA RESPONSE IN MALE RAT. *Journal of Babol University of Medical Sciences*: February-March 2008,9 (6) : 7-12.
73. M.H. Dashti , A. Morshedi , M. Dehghan - H , M.A. Bagherinasab , A.S. Salami: The Effect of *Artemisia sieberi* Besser on Inflammatory and Neurogenic Pain in Mice. *Journal of Medicinal Plants*: 2012, (40) 4: 57-49
74. H. Sadeghifard, P. Zareian. The study of analgesic effect of hydroalcoholic extract of *Artemisia herba alba* in acute and chronic models of pain in male rats. *SJKU*. : 2009; 13 (4) :30-36
75. S. Hejazian, S. Mahdavi. Comparison Between the Analgesic Effect of *Humulus Lupulus* (Hops) Extract and Morphine in Mice. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*: 2006; 5 (4) :273-278
76. S.H. Hejazian: Evaluate the analgesic opiate receptors of hops (*Humulus lupulus* L.) extract in mice. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*: 2007, 23(2): 173-166
77. Taherian A, Dehghanina M, Vafaei A, Sadeghi H, Miladi Gorgi H. Effects of aqueous extract of fruit of *Foeniculum vulgare* on neurogenic and inflammatory pain in mice. *SJKU*. 2007; 12 (2) :29-36
78. H Zardooz , J Shams , H.R Izadi, H Ghoshooni S Arbabian, M Kamalinejad, H Sahraei, A Noroozadeh. Effect of water extract of saffron (*Crocus sativus*) on chronic phase of formaline test in female mice. *Kowsar Journal*: 2009, 14(1):11-18.
79. M Khalili, Z Kiasalari, E Farhadi, M Agah. Effects of alcoholic extract of *Zingiber officinalis* rhizome on acute and chronic inflammation and pain in rats. *Koomesh*: 2010; 12 (2) :159-166
80. G. Vaez, Z. Tavasoli, S. Ranjbar-Bahadori. Study on the different dosages of *Elaeagnus angustifolia* aqueous extract with and without morphine on the antinociceptive rate in mice. *Pejouhesh*: 2011; 35 (1) :27-33.

81. M. Sofiabadi, M. Esmaili, H. Haghdost, N. Ghaibi. The effect of *Elaeagnus angustifolia* L. leaves extract on pain of male rats. *Yafteh*: 2008; 10 (1) :23-29
82. S. Golabi , M. hassanpour-ezati, K. Rohampour: Effect of aqueous extracts of sun-dew (*Drosera spatulata*) on the firing rate of PGI nucleus neurons after formalin-induced pain in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*: 1389, 14 (3): 287-282.
83. Zareian P, Esmaili Mahani S, M. Taherianfard: The effect of Licorice root extract on acute and chronic pain. *J Med Fac*,10, 2003; 851-857.
84. M. Heidari, F. Sharifi-Far, A. Hajiaghahi : analgesic effect of *Piper nigrum* fruit extract on formalin test in mice. *Pejouhesh*: 2000, (4) 24: 285-277.
85. M. Mokhtari, M. Shariati, N. Sadeghi. Effect of alcohol extract from leave *Juglans regia* on antinociceptive induced by morphine in formalin test. *Medical Science Journal of Islamic Azad University* : 2008, 18 (2) :85-90
86. H. Rakhshandeh, M. Hosseini, M. Esmaili-Zadeh: Analgesic and anti-inflammatory effects of rose (*Rosa damascena*) extract in mice and rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*: 2005, (3) 7: 156-151.
87. M.R Heidari , A. Asadipour , M. Ghayoor : Evaluation of analgesic and ulcerogenic effect of Methanolic extract of *Matricaria Chamomilla* L. *The Journal of Qazvin University of Medical Sciences*. 2002; 5 (4) :15-23
88. B. Heshmatian, S. Nasri, J. Asghari Mehrabad, F. Mahmoudi Far. Antinociceptive Effects of Hydroalcoholic Extract of *Lactuca Sativa Longifolia* Leaves in Male Mice. *The Horizon of Medical Sciences*. 2010; 16 (2) :5-11.
89. F. Hoodgar, S. Nasri, Gh. Amin: Investigation of Antinociceptive and Anti-inflammatory Effects of Hydroalcoholic Extract of *Securigera Securidaca* L.. *Ofogh-e-Danesh; Journal of Gonabad University of Medical Sciences*:2011, 17(2): 12-20.
90. MR. Heidari, F. Najafi, A. Asadi pour, M. Ansari, MJ. Zahedi, M. Vahedian: Analgesic and ulcerogenic effect of methanolic extract of *Melilotus officinalis*, *Journal of Kerman University of Medical Sciences*: 2001, 8 (4): 210-219
91. Mohebbali Sh, Nasri S, Kamalinejad M, Noori A.S. Antinociceptive & anti-inflammatory effects of *Berberis vulgaris* L. roots hydroalcoholic extract and determination of its possible antinociceptive mechanism in male mice. *JPS* 2011; 2(4):12-18.