اثرات ضد دردی پی‌پرین فلفل سیاه و نقش آن در رفتار پرش (Jumping) ناشی از نالوکسان در موش‌های وابسته به مرفین

علی‌اکبر مقدم‌نیا*[1] (Ph.D)، الهام‌سادات افراز[2] (D.D.S)

۱ - دانشگاه علوم پزشکی بابل، گروه فارماکولوژی

۲ - دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانداپزشک

خلاصه

سابقه و هدف: فلفل سیاه از قدیم به عنوان مسکن درد مورد استفاده قرار می‌گرفت. در این مطالعه، اثرات ضد دردی پی‌پرین (piperine) که یکی از مواد موجود در فلفل سیاه است و نیز نقش آن در رفتار پرش (jumping) ناشی از نالوکسان در موش‌های وابسته به مرفین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی روی موش‌های سوری که به گروه‌های کنترل و مورد (دریافت کننده دارو) تقسیم‌بندی شدند، انجام گردید. برای اندازه‌گیری درد از تست tail-flick استفاده شد و نیز برای ایجاد وابستگی، از مرفین (با کمک روش مارشال) استفاده گردید. در این روش برای ایجاد وابستگی از دوزهای فزایندهٔ مرفین طی سه روز استفاده گردید. برای بررسی شدت وابستگی از شمارش تعداد پرش‌ها(روش jumping) در اثر تزریق نالوکسان (۵ دقیقه قبل از تزریق داروهای تحت آزمایش) استفاده شد.

یافته‌ها: دوزهای مختلف پی‌پرین (۲۵،۵۰ و ۷۵ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) به تنهایی اثر قابل توجهی در تحمل به درد نداشته است، ولی دوزهای همراه پی‌پرین (۲۵،۵۰ و ۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) با مرفین (۱۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) اثرات قابل مقایسه‌ای با نتایج حاصل از مرفین به تنهایی (۱۰ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) نشان می‌دهد. تعداد پرش‌ها در موش‌های وابسته به مرفین دریافت کننده پی‌پرین (در هر ۳ دوز)، بعد از تزریق نالوکسان با موش‌های گروه شاهد تفاوت معنی‌دار داشت ($P<0/001$ برای دوز ۲۵، $P<0/008$ برای دوز ۵۰ و $P<0/0001$ برای دوز ۷۵ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن). زمان تاخیر در رخداد پرش (Jumping) در موش‌های وابسته به مرفین که دوزهای مختلف پی‌پرین دریافت کرده بودند نیز با موش‌های گروه شاهد در دوزهای ۵۰ ($P<0/001$) و ۷۵ ($P<0/05$) میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن تفاوت معنی‌دار داشت.

نتیجه‌گیری: پی‌پرین به همراه مرفین اثرات قابل مقایسه‌ای با نتایج حاصل از مرفین به تنهایی روی درد خواهد داشت. علاوه بر این پی‌پرین قادر است شدت وابستگی به مرفین را در موش‌های سوری تحت تأثیر قرار دهد.

واژه‌های کلیدی: فلفل سیاه، پی‌پرین، مرفین، وابستگی، ضددردی.

مقدمه

با توجه به بازنگری عمیق و مجدد به گیاه درمانی در اکثر کشورهای پیشرفته دنیا و وجود منابع غنی از گیاهان دارویی در ایران، به لحاظ تنوع آب و هوایی و گسترش پوشش گیاهی، لزوم تحقیق در مورد گیاهانی که در طب سنتی یا محلی به عنوان ضد درد توصیه شده‌اند احساس

* نویسنده مسئول: تلفن: ۵-۲۲۲۹۵۹۱-۰۱۱۱ فاکس: ۲۲۲۷۶۶۷-۰۱۱۱ E_mail: moghadamnia@yahoo.com

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

می‌گردد. قدمت استفاده از گیاهان دارویی در مصر، هند، چین و ایران از سایر کشورها بیشتر است و کشورهای آسیای شرقی و مناطق بین‌النهرین سابقه غنی‌تری در درمان بیماری‌ها با گیاهان دارویی دارند[۶]. فلفل قرمز یکی از این گیاهان است، به طوری که ابن‌سینا در کتاب قانون خود از آن به عنوان محرک دستگاه گوارش و همچنین بر طرف کننده سردرد یاد می‌کند[۳]. فلفل سیاه گیاهی است که از دیرباز در طب سنتی به عنوان مسکن دردهای مختلف بکار می‌رفته است.

فلفل سیاه (pipper nigram) در تیره پی پراسه (piperaceae) 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 آسیا است. به ندرت نیز در بعضی نواحی آفریقا یافت می‌شود. در طب سنتی اسلامی نیز فلفل سیاه به عنوان جاذب، گدازنده، زداینده مسکن درد و آرام بخش اعصاب، دندان درد، سرفه و سینه درد، هضم کننده، بادشکن، اشتها آور و یک چاشنی تند مؤثر غذایی استفاده شده است. دارای اثر ضدعفونی کننده در مجرای گوارشی و سیستم گردش خون می‌باشد. روغن فلفل نیز برای دردهای روماتیسمی و دندان درد، مفید می‌باشد. فلفل، تب‌بر، ضد عفونی کننده و ضد باکتری بوده [۱۲،۶] و در درمان کچلی (به صورت پماد) به کار رفته است [۲]. عامل اصلی آثار فلفل سیاه آلکالوئیدی بنام پی‌پرین می‌باشد [۲۱،۱۴،۹]. امروزه پی‌پرین برای مقاصد مختلف درمانی و تجربی به کار می‌رود. در فهرست آثار پی پرین، اثر ضد دردی آن برجسته است که به نظر می‌رسد چنین اثراتی ناشی از تأثیر بر نوروترانسمیترهایی چون کاتکول‌آمین‌ها و سروتونین [۱۴] باشد. همچنین اثر ضد دردی پی‌پرین را مشابه ماده دیگری بنام کپسایسین (ماده موثره فلفل قرمز) ذکر می‌کنند. کپسایسین با مکانیسم‌هایی مثل کم کردن مقدار ماده P و انسداد کانال‌های پتاسیم و سایر مکانیسم‌ها، اثرات بی‌دردی خود را القاء می‌کند [۲۲،۱۶،۱۳،۱۰]. بنابراین به نظر می‌رسد که مادهٔ مؤثرهٔ فلفل سیاه نیز روی گیرنده‌های اوپیوئیدی اثر گذار باشد. به عبارت دیگر اثر ضددردی آن ناشی از واسطهٔ اوپیوئیدی است. براساس این فرضیات، این مطالعه ضمن بررسی اثرات ضد دردی پی‌پرین، نقش این ماده را در وابستگی یا اعتیاد به مرفین در موش سوری بررسی می‌کند.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه. این مطالعه از نوع تجربی (experimental) می‌باشد.

حیوانات آزمایشگاهی. حیوانات مورد آزمایش موش‌های نر سوری سفید (albino) به وزن تقریبی ۳۰-۲۵gr بودند که از انستیتوپاستور تهران تهیه شدند. قبل از انجام آزمایش، موش‌ها در محیطی آرام و دور از استرس و در قفس‌های جداگانه نگهداری شد و درجه حرارت آزمایشگاه در طول آزمایشات در حدود ۲±۲۳ درجه سانتیگراد بود.

مواد و وسایل. مواد شامل فلفل سیاه (دانه‌های خشک فلفل سیاه با نام علمی pipper nigram، از منابع معتبر گیاه‌شناسی داخلی)، اتانل (میکده)، محلول پتاس الکلی ۱۰٪ (Merk)، مرفین سولفات (تولید دارو، ایران)، نالوکسان (تولید دارو، ایران) و وسایل مورد استفاده شامل دستگاه سوکسله (شرکت سامان طب، ایران) و دستگاه Analgesiameter (ساخت شرکت پویای ارمغان مشهد) بودند.

تهیهٔ ماده. ۱۰gr از پودر تازه دانهٔ فلفل سیاه با مقدار ۱۵۰ میلی لیتر اتانل ۹۵ درجه در یک اسباب سوکسله به مدت ۲ ساعت قرار داده شد. عصاره حاصل صاف و تغلیظ شده، سپس مقدار ۱۰cc محلول پتاس الکلی ۱۰٪ به آن افزوده شد که منجر به تشکیل رسوباتی گردید. آنگاه رسوب حاصل را جدانموده و محلول صاف شده به مدت ۲۴ ساعت به حال خود گذاشته تا بلورهای سوزنی شکل پی‌پرین با نقطه ذوب ۱۲۶-۱۲۵ درجه سانتیگراد از آن جدا شوند (میزان بازدهی = ۰/۳ gr در صد). حداکثر جذب پی‌پرین در حلال اتانل در طول موج

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

۲۴۵nm در طیف ماورای بنفش می‌باشد [۴]که یکی از راه‌های شناسایی آن است. برای تهیه محلول تزریقی، به صورت محلول یکنواخت ۱۰mg/ml، به میزان ۵۰ mg از عصاره خشک برداشته شد و در یک قطره گلیسیرین حل شد بعد cc ۵ آب مقطر به آن اضافه شد. در نهایت یک محلول یکنواخت از پی‌پرین با غلظت mg/ml ۱۰ به دست آمد. تزریق اول در گروه‌های ۱، ۲ و ۳ پی‌پرین به ترتیب با دوزهای mg/kg ۲۵، ۵۰ و ۷۵ بود. تزریق اول در گروه چهارم که به عنوان گروه شاهد انتخاب شده بود نرمال سالین با دوز ۱۰ml/kg بود. این تزریق به منظور حذف اثر تزریق اولیه در گروه‌های دیگر صورت گرفت. تزریق دوم در زمان ۱۵ دقیقه بعد از اندازه‌گیری tail-flick صورت گرفت. این تزریق در تمام گروه‌ها شامل مرفین با دوز ۲۰mg/kg بود. در فواصل ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۷۵، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق اولیه میزان پاسخ به محرک سنجیده شد.

تست tail-flick latency. برای انجام این تست از دستگاه Analgesiameter ساخت شرکت پویای ارمغان (مشهد) استفاده شد. برای بیان نتایج اثر ضددردی داروها از یک پارامتر بنام اندیس بی دردی یا Analgesia Index استفاده می‌شود [۱].

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

ایجاد وابستگی به مرفین. در این آزمایش، موش‌های سوری به وزن تقریبی gr۳۰-۲۵ انتخاب شده و به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. کلیه موش‌ها طی ۴ روز متوالی به مرفین وابسته شدند. این کار (وابسته کردن موش‌ها) از طریق روش مارشال [۱۸] صورت گرفت به این ترتیب که مرفین سولفات به صورت زیر جلدی ۳ بار در روز ساعات ۸، ۱۲، ۱۶ تزریق می‌شد. دوزهای روز اول به ترتیب mg/kg ۵۰، و mg/kg ۷۵ بود. دوز بالاتر در سومین تزریق برای به حداقل رساندن هر گونه سندرم محرومیت در طی شب در نظر گرفته شده بود. سپس به هر یک از این دوزها روزانه mg/kg ۲۵ اضافه شد. تجویز مرفین به هر یک از گروه‌های موش حداکثر به مدت ۳ روز صورت می‌گرفت و در روز چهارم یک دوز mg/kg ۵۰ مرفین سولفات در ساعت ۸ صبح (زمان اولین تزریق روزانه) تزریق می‌شد. ۲ ساعت بعد از این تزریق، نالوکسان به صورت داخل صفاقی با دوز mg/kg ۵ تزریق می‌شد. نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان، پی‌پرین به صورت داخل صفاقی تزریق می‌شد این تزریق در گروه‌های اول، دوم و سوم شامل پی‌پرین به ترتیب با دوزهای mg/kg ۲۵، ۵۰ و ۷۵ بود و در گروه چهارم (گروه شاهد) شامل mg/kg ۱۰ آب مقطر و گلیسیرین برای از بین بردن اثر تزریق در گروه‌های دیگر بود. بلافاصله پس از تزریق نالوکسان، موش‌ها درون استوانه‌های شفاف (با قطر cm ۲۵ و ارتفاع cm ۴۰) قرار داده شده و تعداد پرش آنها در طی ۳۰ دقیقه ثبت گردید.

فاکتور دیگری که در این آزمایش اندازه‌گیری شد، زمان تاخیر (latency) موش‌ها در شروع پرش بود و منظور از این زمان، زمانی است که بعد از تزریق نالوکسان طول می‌کشد تا موش اولین پرش خود را انجام دهد.

آنالیز آماری. نتایج با آزمون آماری آنالیز واریانس، T تست و Newman-Keulls مورد بررسی قرار گرفت. اختلاف $P<0/05$ بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

۱ - اثر ضددردی دوزهای پی‌پرین و تداخل آن با مرفین

جدول ۱، درصد اندیس بی‌دردی (AI%) دوزهای مختلف پی‌پرین و اثر تداخلی آن با دوز mg/kg ۱۰ مرفین و گروه دریافت کنندهٔ سالین را نشان می‌دهد. با توجه به نمودار مشخص می‌شود که اختلاف بین اثرات دوزهای مختلف پی‌پرین بهمراه مرفین با اثر پی‌پرین به تنهایی معنی‌دار است ($P<0/005$).

۲ - اثر دوزهای مختلف پی‌پرین بر latencyپرش در موش‌های وابسته به مرفین

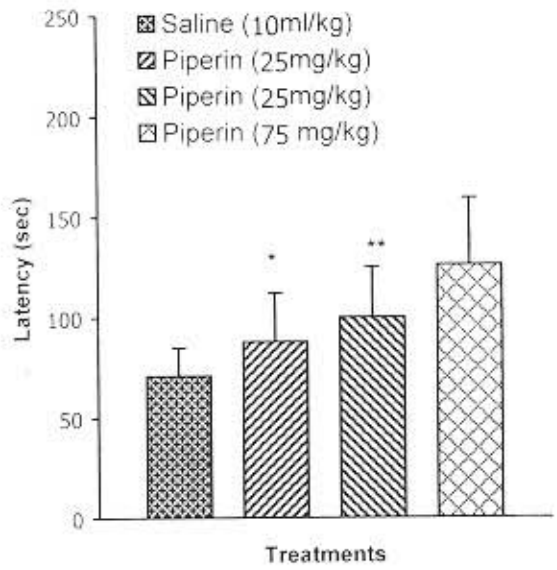
نمودار ۱، اثر دوزهای مختلف پی‌پرین بر میزان پرش در موش‌های وابسته به مرفین که توسط نالوکسان تحریک شدند را نشان می‌دهد. پی‌پرین در دوزهای

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

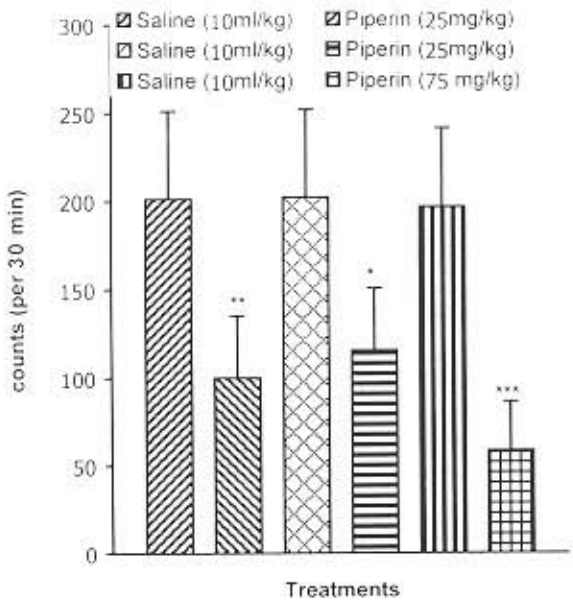
جدول ۱. میانگین ± انحراف معیار درصد اندیس بی‌دردی در زمان‌های تست در موش سوری

زمان تست(دقیق) / گروه درمانی	صفر	۵	۱۵	۳۰	۴۵	۶۰
نرمال سالین(۱۰ml/kg)	۱۰/۶۳±۲/۶۳	۱۲/۳۳±۳/۳۶	۸/۳۳±۲/۸۴	۱۰/۶۶±۲/۷۲	۱۰/۵±۳/۹	۱۲/۶۶±۴/۰۲
مرفین(۱۰ mg/kg)	۱۲/۰۰±۳/۱۹	۳۵/۶۷±۲/۸۵	۵۵/۰۰±۷/۷۲	۸۷/۵±۴/۸*	۹۹/۵±۰/۵**	۹۷/۳±۲/۳**
پی‌پرین(۲۵ mg/kg)	۱۰/۶۷±۳/۸۵	۲۱/۱۶±۷/۵۱	۱۳/۶۷±۳/۳۰	۱۵/۸۳±۳/۲۶	۱۲/۸۳±۳/۱۶	۰۹/۸۳±۲/۸۶
پی‌پرین(۲۵ mg/kg) و مرفین(۱۰ mg/kg)	۱۰/۳۳±۳/۳۰	۱۴/۵±۶/۱۰	۲۶/۱۶±۹/۲۴	۱۰۰±۰/۰**	۹۷/۵±۲/۵**	۱۰۰±۰/۰**
پی‌پرین(۵۰ mg/kg) و مرفین(۱۰ mg/kg)	۱۴/۵±۵/۹۰	۶۳/۱۷±۱۶/۷	۶۶/۳±۱۷/۲۴	۶۱/۰±۱۷/۸۸	۷۰/۳۳±۱۵/۷	۷۰/۳۳±۱۵/۷
پی‌پرین(۷۵ mg/kg) و مرفین(۱۰ mg/kg)	۰۹/۶۷±۷/۹۰	۳۴/۶۶±۱۶/۱	۸۲/۰±۱۸/۰*	۸۴/۸±۱۵/۲*	۹۱/±۸/۷***	۵۵/۶۷±۲۰/۴

* P< ۰/۰۵ ** P< ۰/۰۰۱ *** P= ۰/۰۰۶



نمودار ۱. میانگین ±انحراف معیار تعداد پرشها در موشهای وابسته به مرفین پس از تزریق نالوکسان در گروههای دریافت کننده پی‌پرین (دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) و سالین (۱۰ml/kg). n=۶ در هرگروه (* P< ۰/۰۱، ** P< ۰/۰۰۱ و *** P< ۰/۰۰۰۱).



نمودار ۲. میانگین ±انحراف معیار زمان تأخیر بروز پرش در موشهای وابسته به مرفین دریافت کننده پی‌پرین در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن و سالین (۱۰ml/kg). n=۶ در هرگروه (* P< ۰/۰۵ و ** P< ۰/۰۰۱).

مختلف توانست تعداد پرش‌های مذکور را نسبت به گروه شاهد کاهش قابل ملاحظه‌ای دهد. البته این کاهش در دوز ۵۰ mg/kg کمتر است.

۳ - تأثیر دوزهای مختلف پی‌پرین بر زمان مخفی

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

بروزپرش‌ها

نمودار ۲، تأثیر دوزهای مختلف پی‌پرین بر زمان تاخیر بروز پرش‌ها را نشان می‌دهد. مشخص شد که زمان تاخیر بروز پرش‌ها پس از تزریق نالوکسان در موش‌هایی که فقط مرفین دریافت نموده‌اند با موش‌هایی که هم پی‌پرین و هم مرفین دریافت کردند، تفاوت محسوسی نشان می‌دهد. این تفاوت خصوصاً در دوزهای ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش بسیار محسوس است.

بحث

اثرات ضددردی پی‌پرین (piperine) یا 1- peperoyl piperidine، آلکالوئید اصلی جدا شده از فلفل‌سیاه و تداخل اثر آن با اثر وابستگی موش سوری به مرفین بررسی شده است [۲۰]. در این بررسی مشخص گردید که پی‌پرین استخراج شده از دانه‌های فلفل سیاه (piper nigram) در دوزهای مورد استفاده هر چند سبب افزایش زمان تاخیر در تست tail-flick در موش سوری می‌شود ولی این افزایش چندان قابل توجه نیست، ولی در صورتیکه دوزهای فوق‌الذکر از پی‌پرین با مرفین استفاده گردد، اثر افزایش زمان latency، قابل توجه خواهد بود (نمودار ۱). این اثر تا حد زیادی شبیه اثرات کاپسایسین (مشتقی از فلفل قرمز که جزء ترکیبات تند مزه طبیعی می‌باشد) است. این ترکیبات، بسیاری از پاسخ‌های عملی فیزیولوژیک را ایجاد کرده ولی در غلظت‌های قابل مقایسه با هم ممکن است اثرات متفاوتی نشان دهند [۱۵].

بنظر می‌رسد که این اثرات ناشی از غیر حساس شدن رشته‌های عصبی C مربوط به حس درد باشد. به عبارت دیگر مصرف سیستمیک پی‌پرین همانند کاپسایسین [۱۷،۱۵] در تعدادی از مدل‌های حیوانی کنترل کمیت و کیفیت درد، اثرات ضد درد دارد و این اثر بی‌دردی، با آثار مرفین (در دوزهای ۱۶-۲ mg/kg) تداخل داشته که با نالوکسان بلوک خواهد شد [۸]. تزریق پی‌پرین سبب کاهش غلظت‌های‌ماده P که یکی از واسطه‌های اصلی نوروپپتیدی حس درد است، می‌گردد [۱۳،۲۴]. البته این اثر باعث افزایش زمان تاخیر در تست tail-flick نمی‌شود، اما بعضی از تحقیقات نشان دادند که پی‌پرین قادر است این زمان را افزایش دهد [۱۵]. مطالعات نشان دادند که پی‌پرین می‌تواند احساس درد را کاهش دهد اما قادر نیست به طور کامل آن را حذف نماید. این مسئله ممکن است مربوط به اثرات متنوع ماده بر عناصر داخل سلول عصبی باشد. البته ممکن است بسیاری از این اثرات ناشی از انسداد کانال‌های یونی از جمله کانال پتاسیم ناشی از عملکرد پی‌پرین باشد [۱۶]. بر خلاف کاپسایسین، پی‌پرین قادر است ایمنوفلورسانس پپتید کوله سیستوکینین را در سلولهای نخاعی موش صحرایی کاهش دهد [۱۵،۱۳] و این مسئله می‌تواند توجیه‌گر کاهش غلظت SP در صورت پیش درمانی با پی‌پرین باشد. بنابراین، این اثرات پیشنهاد می‌کنند که پی‌پرین قادر است به نوعی اثرات بی‌دردی داشته باشد و نیز اثرات مرفین را در زمینه کاهش ترشح SP، تقویت کند. مصرف مکرر پی‌پرین همانند کاپسایسین، در موضع (بافت) سبب عوارضی چون خارش می‌گردد. در این خصوص ممکن است دپولاریزاسیون غشاء و باز شدن کانالهای یونی حساس به کاتیون دخیل باشند [۱۹]. فعال شدن کانال یونی توسط پی پرین،از طریق یک گیرنده اختصاصی غشایی انجام می‌گیرد که این گیرنده را می‌توان به صورت انتخابی و رقابتی با استفاده از آنتاگونیست رقابتی و اختصاصی گیرنده فوق، بنام capsazepine بلوک نمود [۷]. مطالعات قبلی نشان دادند که نورون‌های کشت داده شده عصب تری‌ژمینال، به طور آهسته‌ای به پی‌پرین پاسخ می‌دهند و نیز پی‌پرین جریان یونی غشایی را کند می‌کند که این پدیده، بوسیله capsazepine مهار می‌شود. بنابراین، پاسخ این نرون‌ها به پی‌پرین شبیه پاسخ آنها به کاپسایسین است. هر چند قدرت پی‌پرین در ایجاد اثرات، ۱۰ برابر کمتر از کاپسایسین است .پی‌پرین شبیه کاپسایسین قادر است کانال‌های کاتیونی غیر انتخابی را در سطح غشاء بازکرده و تبادلات یونی را تحت تاثیر قرار دهد. این اثرات ممکن

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

است فعالیت‌های درد زایی این دو ترکیب را توجیه نمایند [۱۹]، هرچند مطالعات دیگر خلاف این آثار را به اثبات رسانده‌اند [۷، ۲۰، ۲۶]. البته در مورد آثار پی‌پرین برالتهاب، اختلاف نظر وجود دارد ولی نتایج حمایت‌کننده از پی‌پرین به عنوان یک عامل ضد التهاب بیشتر است. اثرات تسکینی پی‌پرین همانند کاپسایسین روی مواضعی از بدن که دردناک هستند نیز نشان داده شده است [۲۰]. شاید این اثرات تسکینی موضعی ناشی، از اثر تحریک متقابل موضعی (counterirritation) باشد که بوسیله بسیاری از مسکن‌ها از جمله L- menthol، متیل سالیسیلات و ۱۰۰۰ایجاد می‌شود [۲۳].

تحقیقات کمی روی اثرات counterirritation 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 [۲۳]. البته اثرات بی‌دردی ناشی از ایندومتاسین (۱۰mg/kg) فقط در فاز تاخیری تست فرمالین (برای سنجش درد)، یعنی، در دقایق ۲۵-۱۵ می‌باشد. علاوه بر این، مرفین (با دوز ۶ mg/kg-۰/۷۵) به طور وابسته به دوز هر دو فاز را مهار می‌کند [۲۳]. به نظر می‌رسد اثرات پی‌پرین در تسکین درد سطحی که بسیار شبیه کاپسایسین و L-menthol می‌باشد ناشی از مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها نمی‌باشد، بلکه احتمالا به علت تحریک سطحی و تاثیر بر ترشح SP است و این اثر با مصرف نالوکسان هم از بین می‌رود [۱۳، ۲۳]. با توجه به مطالب پیش گفته، به نظر می‌رسد که اثرات پی‌پرین روی درد، التهاب و تسکین دردهای سطحی با واسطه سیستم اوپیوئیدی می‌باشد و احتمالاً اثر آن روی تاخیر مرفین در تست tail-flick ناشی از همین مکانیسم است.

در مورد بخش بعدی نتایج بدست آمده در این تحقیق، یعنی، اثر دوزهای مختلف پی‌پرین بر عوارض قطع مصرف مرفین (در موشهای وابسته به مرفین) که بوسیله نالوکسان ایجاد می‌گردد موارد زیر مورد توجه می‌باشند. دوزهای مختلف پی‌پرین قادرند که میزان پرش (میزان پرش موش وابسته به مرفین در اثر تزریق نالوکسان که معیار مناسبی از کیفیت و کمیت شدت وابستگی به مرفین در موش‌های وابسته را نشان می‌دهد) در موشهای وابسته به مرفین بطور قابل توجهی کاهش دهند. هر چند کاهش تعداد پرش‌ها در دوزهای ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش، نسبت به دو دوز ۲۵ و ۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم کمتر بود، آن ممکن است ناشی از مکانیسم‌های خاصی با دخالت گیرنده‌های سیستم اوپیوئیدی باشد. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که پی‌پرین قادر است روی گیرنده‌های اوپیوئیدی اثر گذاشته و آثار ضددردی مرفین را تقلید کند [۵، ۸، ۲۵]. بنابراین، بنظر می‌رسد که پی‌پرین ضمن تقویت و تشدید اثرات مرفین در موش‌های وابسته، موجب مهار عملکرد نالوکسان دریک الگوی وابسته به دوز می‌شود. هرچند توجیه اثرات مختلف پی‌پرین در دوزهای متفاوت با این پژوهش امکان‌پذیر نیست و نیاز به پژوهش‌های بعدی دارد، ممکن است در دوزهای مختلف، پروسه آزاد شدن اوپیوئیدهای اندوژن بوسیله پی‌پرین هدایت گردد که این اثر شاید شبیه ماده موثره فلفل قرمز باشد [۲۳].

پی‌پرین همچنین با اثر آنالژزیک و تنظیم حرارتی ناشی از مرفین تداخل می‌نماید و مشخص گردید که پیش درمانی با پی‌پرین همانند کاپسایسین، سندرم قطع مصرف مرفین را در موش‌های صحرایی تحت تاثیر قرار می‌دهد و این مسئله ممکن است ناشی از آزادی اندورفین‌ها و افزایش سطح آنها در پلاسما باشد [۱۱]. احتمالاً اثرات پی‌پرین روی قطع مصرف مرفین را می‌توان ناشی از دخالت آن در واکنش‌های مختلف هیجانی دانست که این نیز ممکن است ناشی از مهار آزادی SP، تقویت اثر مرفین در این صورت و نیز احیاناً آزادی اوپیوئیدهای اندوژن باشد [۱۳، ۲۳].

ولی به نظر می‌رسد که غیر از مکانیسم‌های پیشنهادی، خود خاصیت محرک پی‌پرین شبیه به کاپسایسین که ناشی از خصوصیت شیمیائی آن است، به

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

عنوان یکی از عوامل استرس در آزادی اوپیوئیدهای اندوژن دخیل باشد که نظر قطعی در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

در این مطالعه، افزایش در زمان تاخیر رخداد پرش ناشی از نالوکسان در موش‌های وابسته به مرفین نیز دیده شده است . در توجیه این اثرات می‌توان گفت که پی‌پرین احتمالاً از طریق تاثیر بر سیستم اوپیوئیدی که قبلاً ذکر شد، سبب تاخیر و در واقع بروز سندرم قطع مصرف مرفین می‌شود. بالاخره پی‌پرین، تا حدی قادر است زمان تاخیر را در تست tail-flick افزایش داده، همچنین اثر مرفین را نیز در این تست تقویت نماید. از طرفی با دخالت در سیستم‌های اوپیوئیدی سبب کاهش تعداد پرش تحریک شده بوسیله نالوکسان در موشهای وابسته به مرفین و نیز افزایش زمان تاخیر بروز پرش در این موش‌ها می‌شوند.

پیشنهادها

۱- با توجه به مشکلات مذکور در مورد تهیه مواد بهتر است در صورت امکان کار در زیر هود و با تهویه مناسب و استفاده از عینک، ماسک و دستکش انجام شود.

۲- در صورتی که استوانه‌های شفاف مجهز به صفحه حساس و نمایشگر باشد شمارش تعداد پرش‌ها نیاز به نیروی انسانی نخواهد داشت، البته ما برای رفع مشکل از دوربین فیلم برداری استفاده کردیم.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات سرکار خانم ماریا هاشمی کارشناس محترم آزمایشگاه فارماکولوژی، سرکار خانم دکتر سارا ماجدی و نیز آقای قلی اسداله زاده متصدی محترم آزمایشگاه به خاطر همکاری‌های صمیمانه‌شان تشکر می‌گردد.

منابع

[۱] حیدری، م. ر؛ شریفی‌فر، ف؛ اورنگی، ب. و سلمانی بفروئی، م. بررسی اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی زنجبیل و فلفل سیاه به روش tail-flick در موش سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، شماره ۳، سال ۱۳۷۶،ص ۱۱۳-۱۰۷.

[۲] زرگری، علی. گیاهان داروئی، چاپ پنجم، جلد سوم، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۷۱، ص ۳۰۶-۳۰۳

[۳] شیخ الرئیس بوعلی سینا، قانون در طب، کتاب دوم، مترجم: شرفکندی عبدالرحمن، انتشارات سروش (تهران)، ۱۳۶۲، ص ۱۳۶-۱۳۵.

[۴] هاربون، ج، ب.، روشهای نوین تجزیه شیمیایی گیاهان، مترجم: آیینه‌چی یعقوب، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۹۷۳.

[5] Ault, B. and Hildebrand, L.M., Effects of excitatory aminoacid receptor antagonists on a capsaicin -evoked nociceptive reflex: a comparison with morphine clonidine and baclofen, Pain, 52 (1993) 341-349.

[6] Chevallier, M.A., The encyclopedia of medicinal plants, Doling Kinder Siey Publish, 1996.

[7] Craft, R.M. and Porreca, F., Treatment parameters of desensitization to capsaicin, Life Sci., 51 (1992) 1767-1775.

[8] Davis, A. and Perkins, M.N., The effect of capsaicin and conventional analgesics in two models of monoarthritis in the rat, Agents Actions, 1(1993)10-12.

[9] Dwuma, B.D., Ayim, J.S. and Dabra T.T., Constituents of west African medical plants XIV. constituents of piper guineense schum and thonn. Loydia, 39 (1976) 60-64.

[10] Eldershaw, T.P., Colquhoun, E.A., Bennett, K.I., Dora, K.A. and Clark M.G., Resiniferatoxin and piperine : capsaicin -like stimulators of oxygen uptake in the perfused

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

rat hindlimb, Life Sci., 55 (1994) 389-397.

[11] Hersh, E.V., and Pertes, R.A., Topical capsaicin pharmacology and potential role in the treatment of temporomandibular pain, J. Clin. Dent., 5 (1994) 54-59.

[12] Hou, C.Y., Zhang, J.Q., Zhang Y.M. and Liu Y.L., Studies on the chemical constituents of piper macropodum, Yao Hsueh Pao, 24 (1989) 789-792.

[13] Jhamandas, K., Yaksh, T.L., Harty G., Szolcsanyi J. and Go V.L., Action of intrathecal capsaicin and its structural analogues on the content analgesia, Brain Res. 306 (1984) 215-225.

[14] Liu, G.A., Algeri, S., Ceci, A., Garattini, S., Gobbi, M. and Murai, S., Stimulation of serotonin synthesis in rat brain after antiepilepsirine and antiepileptic piperine derivative, Biochem. Pharmacol., 33 (1984) 3883-3886.

[15] Liu, L. and Simon, S.A., Similarites and differences in the currents activated by capsaicin, piperine, and zingerone in rat trigeminal ganglion cells, J. Neurophysiol., 76 (1996) 1858-1869.

[16] Kuenzi, F.M. and Dale, N., Effect of capsaicin and analogues on potassium and calcium currents and vanilloid receptors in xenopus embryo spinal neurones, Br. J. Pharmacol., 119 (1996) 81-90.

[17] Lynn, B., Ye W. and Cotsell, B., The action of capsaicin applied topically to the skin of the rat on c-fiber afferents, antidromic vasodilation and substance P levels, Br. J. Pharmacol., 107 (1992) 400-6.

[18] Marshall, L. and Grahame-Smith , D.G., Evidence against a role of brain 5-HT in the development of physical dependence upon morphine in mice, J. Pharmacol. Exp. Ther., 197 (1994) 634-639.

[19] Martenson, M.E., Arguelles, J.H. and Baumann, T.K., Enhancement of rat trigeminal ganglion neuron responses to piperine in a low pH environment and block by capsazepine, Brain Res., 761 (1997) 71-76.

[20] Mujumdar, A.M., Dhuley, J.N., Deshmukh, V.K., Raman P.H. and Naile S.R., Anti-inflammatory activity of piperine, Jpn J Med Sci Biol 43 (1990) 95-100.

[21] Shenoy, N.R. and Choughuley, A.S., Characterization of potentially mutagenic products from the nitrosation of piperine, Cancer Lett., 64 (1992) 235-9.

[22] Szallasi, A. and Blumberg, P.M., Characterization of vanilloid receptors in the dorsal horn of pig spinal cord, Brain Res., 547 (1991) 335-338.

[23] Taniguchi, Y., Deguohi, Y., Saita, M. and Noda, K., Antinociceptive effects of counterirritants, Nippon Yakurigaku Zasshi, 104 (1994) 433-46.

[24] Wall, D.P. and Melzack, R., Textbook of pain, 3rd Edition, Churchill Livingstone, New York, 1994.

[25] Watson, C.P., Tyler, K.L., Bickers , D.R., Millikan, L.E., Smith, S. and Coleman E., A randomized vehicle controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia, Clin. Ther., 15 (1994) 510-526.

[26] Yoshii, K. and Matui, T., Taste response of bullfrog to pungent stimuli, Brain Res., 637 (1994) 68-72.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

The effect of piperine on analgesia and naloxone-inducd jumping in morphine dependent mice

A.A. Moghadamnia* (Ph.D), E. Afraz(D.D.S)

Dept. of Pharmacology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

Introduction. Black pepper is usually used in Iranian traditional medicine as a palliative agent. The aim of this study was to investigate the effect of piperine, an effective agent in black pepper, on pain sensitivity and also jumping induced by naloxone in morphine dependent mice.

Materials and Methods. This randomized experimental study was performed on mice .The animals divided into control (saline) and test (drug) groups. Morphine was used to produce drug dependency by Marshall method. Tail-flick test was used for evaluation of analgesic effect of the drug. Jumping method was used for measuring intensity of morphine dependency.

Results. The results show that different doses of piperine alone did not any significant effect on the tail-flick latency, but pretreatment of piperine (25, 50,75 mg/kg) significantly potentiated the analgesic effect of morphine (10 mg/kg) on the tail-flick latency ($P<0.05$). Pretreatment of piperine (25, 50,75 mg/kg) significantly increased that the counts and latency of jumping in morphine-dependent mice in any tested dose, except for dose of 25 mg/kg of piperine which had no effect on jumping latency.

Conclusion. The data indicate that piperine itself has no any effect on analgesia and jumping, but potentiated the effect of morphine on the tail-flick latency and also affected morphine dependency.

Keywords: Black pepper; Piperine; Morphine - dependency; Analgesia

* Corresponding author: Fax: 0098111-2222667; Tel:0098111-2222667;
Email: moghadamnia@yahoo.com

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]