



فصل نامه داروهای گیاهی

journal homepage: www.jhd.iaushk.ac.ir



اثر ضد درد و ضد التهاب عصاره هیدروالکلی گیاه مرزه بختیاری بر موش سوری

فیروزه سقائی*^۱، صادق معتمدی^۲

۱. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران؛

*مسئول مکاتبات (E-mail: f_saghaei@yahoo.com)

۲. دانش آموخته دکترای عمومی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران؛

چکیده

مقدمه و هدف: استفاده از داروهای ضد درد و ضد التهاب در طب بالینی ضروری و اجتناب ناپذیر است. از طرفی مصرف روز افزون داروهای شیمیایی، عوارض جانبی متعددی را به همراه دارد که اغلب خطرناک بوده و لذا استفاده از گیاهان دارویی با عوارض جانبی احتمالی کمتر، به عنوان تسکین درد و التهاب از اهمیت بالایی برخوردار است. گیاه مرزه بختیاری با داشتن ترکیبات تیمول، پاراسایمن، منتون و کارواکرول احتمالاً می‌تواند درد را تسکین و التهاب را کاهش دهد.

روش تحقیق: از ۷۵ سر موش سوری نر (با وزن ۳۰ - ۲۰ گرم) در ۱۵ گروه آزمایشی استفاده شد. روش کار شامل آزمون ریزینگ و فرمالین برای بررسی اثرات ضد درد و آزمون گزین برای بررسی اثر ضد التهاب بود. عصاره گیاه در دوزهای ۴۰۰ و ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن موش، مرفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در آزمون درد و دگزامتازون (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در آزمون التهاب به عنوان کنترل مثبت استفاده شدند.

نتایج و بحث: عصاره الکی گیاه مرزه بختیاری در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری سبب کاهش درد گردید ولی اثر ضد التهاب این دارو با آزمون گزین اثبات نشد که نیاز به بررسی بیشتر از طریق آزمونهای دیگر دارد.

توصیه کاربردی/اصنعتی: با توجه به نتایج، اثر ضد درد عصاره با مرفین قابل مقایسه بوده است، لذا به نظر می‌رسد با تحقیقات بیشتر در آینده بتوان از این گیاه در تسکین درد بهره برد.

شناسه مقاله

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۱۰/۱۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۱/۳۰

نوع مقاله: علمی- پژوهشی

موضوع: گیاهان دارویی

کلید واژگان:

✓ مرزه بختیاری

✓ ضد التهاب

✓ ضد درد

✓ آزمون ریزینگ

✓ آزمون فرمالین

۱. مقدمه

مناطق آسیب دیده می‌شود ولیکن پتانسیل قابل ملاحظه‌ای برای آسیب زدن به بدن دارد (Christiane et al., 2012). آسیب سلولی، التهاب یا صدمه به سیستم عصبی با افزایش حساسیت به محرک‌های دردناک منجر به ایجاد دردهای نوروپاتیکی مزمن می‌شود (Moalem et al., 2006).

تجویز داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی مهمترین ابزار برای مهار پاسخ‌های التهابی اولیه یا تأخیری می‌باشند. گرچه مصرف طولانی یا مقطعی این داروها عوارض جانبی خاصی مانند زخم

حس درد یک مکانیسم دفاعی در بدن می‌باشد و نشان دهنده‌ی بهم خوردن شرایط فیزیولوژیک بدن در پی یک آسیب است و در بسیاری از موارد قابل تحمل نیست (Guyton and Hall, 2011). التهاب نیز یک پاسخ حفاظتی برای حذف عامل اولیه آسیب سلولی می‌باشد و با علائم بالینی گرمی، قرمزی، تورم و درد تشخیص داده شده و در نهایت منجر به بهبود و بازسازی

درجه سانتی گراد به مدت ۳ روز و خرد کردن، توسط اتانول ۹۶٪ عصاره گیری انجام شد.

۲-۲. گروه های آزمایشی

۷۵ سر موش سوری نر از نژاد آلبینو با وزن تقریبی ۳۰-۲۰ گرم از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه شد. در طول مدت انجام آزمایش موش ها در شرایط مناسب با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲۳-۲۵ درجه سانتیگراد در قفس های جداگانه نگهداری شدند و در طول آزمایش، غذا و آب کافی در اختیار آنها قرار گرفت. موش ها به طور تصادفی به ۱۵ گروه ۵ تایی تقسیم شدند.

۲-۳. آزمون های ضد درد

برای سنجش اثر ضد درد عصاره گیاه، از آزمون القاء رابیزینگ (writhing) با اسید استیک (Koster et al., 1959) و آزمون فرمالین (Hunskar et al., 1987) استفاده شد.

۲-۳-۱. آزمون اسید استیک

در این آزمون از اسید استیک ۱ درصد به میزان ۱۰ ml/kg به صورت تزریق داخل صفاقی به عنوان عامل محرک و ایجاد کننده درد استفاده می گردد که موجب ایجاد کشش (writhing) شده و شمارش تعداد کشش ها معیار پاسخ حیوان به درد می باشد. ۳۰ دقیقه پس از تزریق اسید استیک به گروه های مورد نظر در ۳ گروه، دوزهای مختلف عصاره (۴۰۰ mg/kg و ۶۰۰ و ۸۰۰)، در گروه کنترل مثبت مورفین (۱۰ mg/kg) و در گروه کنترل منفی نرمال سالین (۱ ml/kg)، به صورت داخل صفاقی تزریق شد و به مدت ۳۰ دقیقه تعداد کشش ها در هر گروه شمارش و ثبت گردید.

۲-۳-۲. آزمون فرمالین

با استفاده از آزمون فرمالین می توان اثرات ضد دردی را در دو فاز حاد و مزمن مورد بررسی قرار داد (Shibata et al., 1987; Hunskar et al., 1989)، به این منظور ۲۰ میکرولیتر فرمالین ۲٪ (در سالین ۰/۹٪) در زیر پوست کف پنجه پای راست هر موش تزریق شد و زمان لیسیدن و بالا نگهداشتن پای راست در مدت ۵-۲۰ دقیقه (فاز حاد) و ۲۰-۲۵ دقیقه (فاز مزمن) محاسبه گردید.

معدۀ، اختلالات گوارشی و خونریزی از خود بجای می گذارند (Christiane et al., 2012). اویپوئیدها درمان اصلی دردهای متوسط تا شدید مانند درد ناشی از سرطان هستند و عوارض جانبی تهوع، استفراغ، تضعیف شدید و تحمل ایجاد می نمایند (Prasoon et al., 2016)

استروئیدها نیز اثر ضد التهاب بسیار برجسته ای دارند، اما مصرف آنها نیز در طولانی مدت موجب اثرات ناخواسته ای همچون تضعیف سیستم ایمنی و پوکی استخوان می شود (Katzung and Trever, 2009). بنابراین کشف ترکیبات ضد درد و ضد التهاب جدید طبیعی با اثرات ناخواسته کمتر، مورد توجه قرار می گیرد.

مرزه گیاهی است از خانواده نعنائیان که بومی مناطق کوهستانی در شمال غربی و شرقی، مرکز و جنوب غربی ایران است (Amanlou et al., 2005). تاکنون ۱۲ گونه از این گیاه شناسایی شده و در طب سنتی اندام هوایی آن به صورت پودر خشک جهت طعم دادن به غذا، به عنوان هضم کننده، اشتها آور، ضد اسهال و ادرار آور استفاده می شود و در برخی مناطق ایران به منظور مقابله با درد و التهاب بکار می رود (Amin, 1991; Zargari, 1990). همچنین اثر ضد درد و ضد التهاب دو گونه از گیاه مرزه به نام های علمی *Satureja khuzistanica* و *Satureja hortensis* که بومی ایران هستند به اثبات رسیده است (Amanlou et al., 2005; Hajhashemi et al., 2002). هدف از این تحقیق تعیین اثرات ضد درد و ضد التهاب *Satureja bachtiarica* می باشد که بومی استان چهارمحال و بختیاری است و اسانس آن حاوی ۴۴/۵٪ تیمول، ۲۳/۹٪ گاماتریپین، پی سایمن ۷/۳٪، بتاکاریوفیلین ۵/۳٪ و بورنتول ۴/۲٪ به عنوان ترکیبات اصلی می باشد (Sefidkon and Jamzad, 2000).

۲. مواد و روش ها

۲-۱. تهیه گیاه و عصاره آن

اندام هوایی گیاه مرزه بختیاری (*Satureja bachtiarica*) در فصل تابستان از دامنه کوه جهان بین واقع در استان چهارمحال و بختیاری جمع آوری و سپس در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی و معطر دانشگاه آزاد واحد شهرکرد مورد شناسایی قرار گرفت و صحت نام علمی مربوط به گیاه تأیید گردید. پس از خشک کردن در سایه و در دمای تقریبی ۱۵-۱۸

اثرات دردآور اسید استیک وابسته به آزادسازی و افزایش میزان واسطه‌هایی مانند هیستامین، سروتونین، سایتوکین‌ها، ایکوزانوئیدها و پروستاگلاندین‌ها در مایع صفاقی است (Christiane et al., 2012) که موجب افزایش نفوذپذیری عروق می‌گردد (Choi et al., 2006).

بررسی اثر ضد دردی عصاره مرزه بختیاری در آزمایش رایزینگ ناشی از اسید استیک با نتایج مثبتی همراه بود که با اثر مرفین قابل مقایسه است و احتمالاً این اثر مربوط به کاهش واسطه‌های التهابی است. در مطالعه مشابهی اثر عصاره آویشن دناپی بر درد ناشی از اسید استیک نیز اثبات شده است (Zandi et al., 2013). همچنین حاج هاشمی و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند عصاره تام گل ارونه به صورت معناداری درد ناشی از اسیداستیک را در موش سوری کاهش می‌دهد (Hajhashemi et al., 2013).

جدول ۱: اثر عصاره هیدروالکی مرزه بختیاری در رایزینگ القاء شده با اسید استیک در موش سوری (n=۵)، حروف غیرمشابه نشان دهنده اختلاف معنادار در سطح احتمال $P < 0.05$ می‌باشد.

درصد مهار	تعداد رایزینگ Mean ±SD	درمان
-	۸۶/۸ ± ۲/۴ ^a	سالین ۱ ml/kg
۶۶/۲۷ ± ۳/۲۲	۲۹/۲ ± ۵/۶ ^b	عصاره ۴۰۰ mg/kg
۷۵/۵۸ ± ۴/۰۵	۲۱/۷ ± ۳/۸ ^b	عصاره ۶۰۰ mg/kg
۸۶/۰۴ ± ۴/۴۰	۱۲/۴ ± ۲/۷ ^b	عصاره ۸۰۰ mg/kg
۹۵/۴۰ ± ۳/۰۹	۴/۱ ± ۲/۱ ^c	مرفین ۱۰ mg/kg

۳.۳. نتایج آزمون فرمالین

آزمون فرمالین معتبرترین مدل برای ارزیابی دردهای بالینی است (Tjolsen et al., 1992). تجویز عصاره مرزه بختیاری با دوزهای ۴۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم قادر است زمان لیسیدن پا و بالا نگهداشتن آن را به طور معناداری در مقایسه با گروه سالین در ۵ دقیقه اول (درد حاد) کاهش دهد و اختلاف معناداری بین اثر ۳ دوز عصاره و اثر مرفین دیده نمی‌شود. در مرحله درد مزمن یعنی ۲۵-۲۰ دقیقه بعد از تزریق فرمالین، عصاره مرزه بختیاری به شکل وابسته به دوز و معناداری توانسته است موجب کاهش زمان لیسیدن پا گردد. اثر دوز ۸۰۰ mg/kg هم ارز مرفین است (جدول ۲).

عصاره هیدروالکی (با دوزهای ۴۰۰ و ۶۰۰ و ۸۰۰) به صورت داخل صفاقی به سه گروه موش و مرفین با دوز ۱۰ mg/kg در گروه کنترل مثبت و نرمال سالین (۱ ml/kg) در گروه کنترل منفی به صورت داخل صفاقی ۱ ساعت قبل از تجویز فرمالین تزریق گردید (به منظور بررسی دخالت گیرنده‌های اوپیوئیدی) در گروه‌های دریافت کننده عصاره، ۱۵ دقیقه قبل از تزریق عصاره ۱ mg/kg نالوکسان به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

۲-۴. آزمون ضد التهاب

اثر ضدالتهاب توسط القاء التهاب و آدم با تجویز موضعی گزین بر روی گوش حیوان بررسی شد (Atta et al., 1998). ابتدا در سه گروه عصاره هیدروالکی مرزه بختیاری با دوزهای (۴۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰) mg/kg، در گروه کنترل مثبت (دگزامتازون با دوز ۱۰ mg/kg و در گروه کنترل منفی نرمال سالین با دوز ۱ ml/kg به صورت داخل صفاقی تزریق و پس از ۳۰ دقیقه سطح پستی و قدامی گوش راست هر موش به ۰/۰۳ میلی‌لیتر به گزین آغشته گردید. ۲ ساعت بعد کلیه موش‌ها به روش مرگ ترحمانگیز کشته شده و توسط چوب پنبه سوراخ کن برش‌های ۷ میلی‌متری از هر دو گوش برداشته و با ترازوی حساس و دقیق توزین گردید. اختلاف وزن بین گوش‌های راست و چپ نشان دهنده میزان ادم و التهاب می‌باشد.

۲-۵. آنالیزهای آماری

تجزیه و تحلیل داده‌های خام جمع‌آوری شده در نرم‌افزار SPSS و آنالیز واریانس یک‌طرفه و مقایسه میانگین با آزمون چند دامنه ای دانکن با سطح احتمال $P < 0.05$ انجام شد.

۳. نتایج و بحث

۳-۱. نتایج آزمون اسید استیک

جدول ۱ نشان دهنده نتایج آزمون القاء رایزینگ توسط اسید استیک می‌باشد. عصاره هیدروالکی مرزه بختیاری به صورت معناداری ($P < 0.05$) نسبت به گروه سالین تعداد رایزینگ را کاهش داده است، ولی تفاوت معناداری بین دوزهای مختلف در کاهش درد وجود ندارد. البته در مقایسه با مرفین این اثر دارای اختلاف معناداری است که نشان دهنده اثر قوی‌تر مرفین در این مورد می‌باشد.

(Aydin et al., 1996) می‌باشد. در این تحقیق اثر ضد درد اسانس *Satureja cuneifolia* و چند گیاه دیگر بر درد القاء شده با فرمالین بررسی و اثبات شده است. *Satureja hortensis* که گونه‌ای دیگر از مرزه می‌باشد نیز واجد اثر ضد درد و ضد التهاب است (Hajhashemi et al., 2002). پلی ساکاریدهای سولفات استخراش شده از گیاه *Garolariacornea* نیز به طور معناداری زمان لیسیدن پا پس از آزمون فرمالین را در فازهای حاد و مزمن کاهش داده است (Christiane et al., 2012). نتایج تحقیقات فوق مؤید اثر ضد درد و ضد التهاب گیاه مرزه بختیاری می‌باشد.

درد در فاز حاد ناشی از تحریک فیبرهای عصبی حساس توسط فرمالین است و درد در فاز مزمن (تأخیری) یک فرآیند التهابی است که ناشی از هیستامین، پروستاگلاندین، سروتونین و برادی کینین می‌باشد. (Coderre et al., 1992). داروهای اوپیوئیدی مانند مرفین که اساساً به صورت مرکزی عمل می‌کنند هر دو فاز القاء درد توسط فرمالین را مهار می‌کنند در حالیکه داروهای NSAID مانند آسپرین و استروئیدها مانند دگزامتازون با اثر محیطی فقط فاز تأخیری درد ناشی از فرمالین را مهار می‌کنند (Hajhashemi et al., 2002).

عصاره مرزه بختیاری مانند مرفین هر دو فاز حاد و تأخیری درد ناشی از فرمالین را کاهش داده است که مطابق با تحقیق

جدول ۲: اثر عصاره هیدروالکلی مرزه بختیاری بر درد حاد و مزمن القاء شده با فرمالین در موش سوری ($n=5$) حروف غیرمشابه نشان دهنده اختلاف معنادار در سطح احتمال $p < 0.05$ می‌باشد.

درمان	زمان لیسیدن پا در ۵ دقیقه	درصد مهار	زمان لیسیدن پا در ۲۵ دقیقه	درصد مهار
سالین ۱ ml/kg	$122/1 \pm 1/1^a$	-	$220/3 \pm 3/9^a$	-
عصاره ۴۰۰ mg/kg	$48/1 \pm 5/6^b$	$60/7 \pm 3/2$	$56/2 \pm 4/9^b$	$75/1 \pm 6/3$
عصاره ۶۰۰ mg/kg	$51/4 \pm 4/7^b$	$58/2 \pm 3/3$	$13/7 \pm 0/6^b$	$94/2 \pm 3/4$
عصاره ۸۰۰ mg/kg	$63/0 \pm 3/8^b$	$48/3 \pm 4/5$	$8/4 \pm 2/8^c$	$96/4 \pm 2/8$
مرفین ۱۰ mg/kg	$25/7 \pm 6/3^b$	$79/5 \pm 2/6$	$2/2 \pm 1/5^c$	$99/1 \pm 1/5$

۳.۳. نتایج آزمون گزین

نتایج آزمون گزین در جدول ۳ آورده شده است. مطابق با نتایج حاصل، هیچ یک از دوزهای عصاره مرزه بختیاری قادر به کاهش معنادار التهاب نیستند و حتی به نظر می‌رسد عصاره مزبور خود التهاب را از حالتی که در حالتی است که داروی دگزامتازون به طور قابل ملاحظه و معناداری التهاب حاصل از گزین را کاهش داده است.

آزمون گزین جهت مطالعه اثر ضد التهابی داروها بکار می‌رود. گزین موجب آزاد شدن واسطه‌های التهابی شده که منجر به انبساط عروق ریز و افزایش نفوذپذیری آنها می‌گردد که به صورت ادم ظاهر می‌شود (Joselia et al., 2016). به نظر می‌رسد عصاره مرزه بختیاری دارای اثرات محیطی باشد و احتمالاً اثر آن بر مرحله تأخیری آزمون فرمالین نیز ناشی از آثار مرکزی است، هر چند اثرات ضد التهابی *Satureja hortensis*

التهاب ناشی از کاراژینان مشاهده شده است (Hajhashemi et al., 2002). اختلاف در آثار مشاهده شده در مقایسه با سایر گونه‌های مرزه می‌تواند ناشی از نوع ترکیبات موجود در گیاه و شرایط آب و هوایی در رویش گیاه باشد.

جدول ۳: اثر عصاره هیدروالکلی مرزه بختیاری بر التهاب ناشی از گزین در موش سوری ($n=5$)، حروف غیرمشابه نشان دهنده اختلاف معنادار در سطح احتمال $p < 0.05$ می‌باشد.

درمان	اختلاف وزن گوش چپ و گوش راست	درصد مهار التهاب
سالین ۱ ml/kg	0.0072 ± 0.0001^a	-
عصاره ۴۰۰ mg/kg	0.0096 ± 0.0003^a	-
عصاره ۶۰۰ mg/kg	0.0117 ± 0.0017^a	-
عصاره ۸۰۰ mg/kg	0.0140 ± 0.002^a	-
دگزامتازون ۱۰ mg/kg	0.0009 ± 0.0003^b	$73/3 \pm 3/25$

- Choi, J.H., Jung, B.H., Kang, O.H., Choi, H.J., Park, P.S., Cho, S.H., Kim, Y.C., Sohn, D.H., Park, H., Lee, J.H. and Kwon, D.Y. 2006. The anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of ethyl acetate fraction of *Cynanchipaniculati radix*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 29: 971-975.
- Christiane, O.C., Ianna, W.F., Edfranck, S.O., Vanderlei, Rodrigues, J.A.G., Quinder, A.G., Fontes, B.P., Queiroz, I.N.L., Menezes, D.B., Bezerra, M.M., Silva, A.A.R., Chaves, H.V., Jorge, R.J.B., Evangelista, J.S.A.M., and Benevides, N.M.B. 2012. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of Sulphated Polysaccharides from the Red Seaweed *Gracilaria cornea*, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 110: 335-341.
- Guyton, A.C. and Hall, J.E. 2011. *Text book of medicinal physiology*, 11th ed. Saunders/Elsevier, PP: 264-276.
- Hajhashemi, V., Ghannadi, A. and Pezeshkian, S.K. 2002. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Satureja hortensis* L. extracts and essential oil. *Journal of Ethnopharmacology*, 82: 83-87.
- Hajhashemi, V. and Klooshani, V. 2013. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Urtica dioica* leaf extract in animal models. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 3(2):193-200.
- Hunskar, S. and Hole, K. 1987. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*, 30:103-114.
- Josélia, A.L., Thiago, W.R.C., Leandro, L.S., Analúisa, P.M. and Angelo, C.P. 2016. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of a *Geissospermum vellosi* bark fraction. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 88(1): 237-248.
- Katzung, B.G. and Trever, A.J. 2009. *Basic and clinical pharmacology*, 13th ed. McGraw- Hill Education, PP: 678-680.
- Koster, R., Anderson, M. and De Beer, E.J. 1959. Acetic acid for analgesic screening. *Federal Proceedings*, 18: 412-417.
- Moalem, G. and Tracey, D.J. 2006. Review – Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Research Reviews*, 5:1240-64.

۴. نتیجه گیری

بر اساس نتایج حاصله عصاره هیدروالکلی مرزه بختیاری واجد اثر ضد درد مناسب و قابل مقایسه با مرفین می باشد ولی فاقد اثر ضد التهاب است که می توان آن را به نوع مواد موثره نسبت داد. ترکیبات جدا شده از گیاه مرزه بختیاری عبارتند از تیمول، پاراسایمن، منتون و کارواکرول (Sefidkon and Jamzad, 2000) اثرات ضد درد و ضد التهاب ترکیبات جدا شده از گیاه به طور مستقیم می تواند اثر دقیق مواد مؤثره بر روندهای ضد درد و ضد التهاب را مشخص نماید و لذا با آزمایشات وسیع تر می توان آینده روشنی را در جهت استفاده از گیاهان از جمله مرزه بختیاری به عنوان داروهای ضد درد با خطرات کمتری از سایر داروهای ضد درد رایج متصور بود.

۵. سپاسگزاری

از ریاست محترم دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، بابت تأمین منابع مالی و امکانات لازم در انجام این تحقیق کمال تشکر را دارم.

۶. منابع

- Amanlou, M., Dadkhah, F., Salehnia, A. and Farsam, H. 2005. An anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of hydroalcoholic extract of *Satureja khuzistanica* Jamzad extract. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 8(1):102-106.
- Amin, G.R. 1991. *Popular Medicinal Plants of Iran*, vol. 1. Ministry of Health Publications, Tehran, PP: 103-104.
- Atta, A.H. and Alkofahi, A. 1998. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 60: 117-124.
- Aydin, S., Ozturk, Y., Beis, R. and Baser, K.H.C. 1996. Investigation of *Origanum onites*, *Sideritis congesta* and *Satureja cuneifolia* essential oils for analgesic activity. *Phytotherapy Research*, 10: 342-344.
- Coderre, T.J. and Melzack, R. 1992. The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *Journal of Neuroscience*, 12: 3665-3670.

- Prasoon, P., Gupta, S., Kumar, R., Gautam, M., Kaler, S. and Ray, S.B. 2016. Role of fosaprepitant, a neurokinin Type 1 receptor antagonist, in morphine-induced antinociception in rats. *Indian Journal Pharmacology*, 48(4):394-398.
- Sefidkon, F. and Jamzad, Z. 2000. Essential Oil of *Satureja bachtiarica* Bunge. *Journal of Essential Oil Research*, PP: 545-546.
- Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H. and Inoki, R. 1989. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain*, 38: 347-352.
- Tjolsen, A., Berge, O.G., Hunskaar, S., Rosland, J.H. and Hole, K. 1992. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*, 51: 5-17.
- Zandi Esfahan, S., Saghaei, F., Ghasemi Pirbalooti, A. and Zandi Esfahan, E. 2013. Analgesic and anti-inflammatory effects of ethanolic extract of *Thymus daenensis* Celak. in mice. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 30(6): 977-984.
- Zargari, A. 1990. *Medicinal Plants*, vol. 4. Tehran University Publications, Tehran, PP: 42-45.