

Analgesic Effect of Safranal in Animal Model of Acute Pain; Possible role of the GABAergic Pathway

Esmael Izadpanah¹, Elham Saei², Omid Abdollahi³, Abbas Ahmadi⁴, Mohammad Raman Moloudi⁵

1. Associate Professor of Physiology, Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-8090-906X

2. Medical student, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-4173-5164

3. Medical student, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0003-2572-5051

4. Assistant Professor of Molecular Medicine, Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-1643-3500

5. Assistant Professor of Physiology, Neurosciences Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. (Corresponding Author), Tel: +98-87-33664674-8494, Email: x.moloudi@muk.ac.ir. ORCID ID: 0000-0003-2883-5213

ABSTRACT

Background and Aim: There are reports for analgesic, anti-inflammatory, hypnotic, neuroprotective and anti-oxidative effects of safranal. The aim of this study was to investigate the analgesic effects of safranal using acute pain method in rat and determine the role of GABAergic and opioidergic pathways.

Material and Methods: Wistar male rats were randomly divided into six groups (n=6). Experimental groups including: Control, safranal (1, 2, 4, mg/kg, ip) and the most effective dose of safranal in combination with naloxone or flumazenil receiving groups. The analgesic effect was assessed by plantar apparatus in 30, 60 and 90 min after drugs or vehicle administration.

Results: Our results showed that safranal injection (2 mg/kg, ip) significantly increased the time delay in response to thermal inducing pain effect at 30, 60 and 90 min after injection compared with the control group (P <0.05). While, the administration of flumazenil with the same dose, prevented analgesic effect of safranal at all three times (P <0.05).

Conclusion: Our findings support the analgesic effect of safranal. Considering the effects of flumazenil in preventing the safranal analgesia, it seems that GABAergic system may mediate the analgesic effect of safranal.

Keyword: Thermal pain inducing effect, naloxone, safranal, flumazenil

Received: July 17, 2019

Accepted: Jan 6, 2020

How to cite the article: Esmael Izadpanah, Elham Saei, Omid Abdollahi, Abbas Ahmadi, Mohammad Raman Moloudi, . Analgesic Effect of safranal in animal model of acute pain; possible role of the GABAergic pathway. SJKU 2020; 25 (1): 76-83

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

اثر ضد دردی سافرانال در مدل حیوانی درد حاد، نقش احتمالی مسیر گابائریک

اسماعیل ایزدپناه^۱، الهام ساعی^۲، امید عبدالهی^۳، عباس احمدی^۴، محمد رامن مولودی^۵

۱. دانشیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۹۰۶x-۸۰۹۰-۰۰۰۱-

۰۰۰۰

۲. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۵۱۶۴-۴۱۷۳-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۳. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۵۰۵۱-۲۵۷۲-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۴. استادیار پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۳۵۰۰-۱۶۴۳-

۰۰۰۰-۰۰۰۲

۵. استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن: ۸۴۹۴ داخلی

۰۸۷۳۳۶۶۶۶۷۴ پست الکترونیکی: x.moloudi@muk.ac.ir . کد ارکید: ۵۲۱۳-۲۸۸۳-۰۰۰۳-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: گزارش‌هایی مبنی بر اثرات ضد دردی، ضد التهابی، هیپنوتیک، نوروپروتکتیو و آنتی اکسیدانی سافرانال وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات ضد دردی سافرانال در موش صحرایی به روش القاء درد حاد و تعیین نقش مسیر گابائریک و اپیوئیدریک بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار در ۶ گروه ۶ تایی قرار گرفتند: گروه‌های آزمایش شامل گروه کنترل، گروه‌های تحت تیمار با دوزهای ۱، ۲، ۴ و ۸ mg/kg سافرانال، گروه‌های تحت تیمار با مؤثرترین دوز عصاره به همراه نالوکسان یا فلومازنیل از طریق داخل صفاقی بودند. اثر ضد دردی با استفاده از دستگاه پلانتر در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه ما نشان داد تزریق داخل صفاقی دوز ۲ mg/kg سافرانال مدت زمان تاخیر در پاسخ به اثرات درد زایی حرارتی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه پس از تزریق را بصورت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد ($P < 0.05$). در حالیکه تجویز فلومازنیل به همراه همان دوز در هر سه زمان از اثر ضد دردی آن جلوگیری کرد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های حاصل از این مطالعه حاکی از اثر ضد دردی سافرانال بود. با توجه به اثر فلومازنیل در پیشگیری از اثر ضد دردی آن، به نظر می‌رسد اثر ضد دردی سافرانال با واسطه مسیر گابائریک باشد.

کلید واژه‌ها: اثر درد زایی، حرارتی، فلومازنیل، سافرانال، نالوکسان

و وصول مقاله: ۹۸/۴/۲۶ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۱۱/۲ پذیرش: ۹۸/۱۱/۱۶

مقدمه

درد یکی از شایعترین علل مراجعه به پزشکان است و تخمین زده می‌شود میلیون‌ها نفر از مردم سراسر جهان دچار دردهای مزمن باشند (۱). درد مجموعه‌ای از تجارب نامطلوب حسی، عاطفی و شناختی ناشی از آسیب بافتی و واکنش‌های اتونومیک، سایکولوژیک و رفتاری است و به طور معمول، یا حاصل فشارها و دماهای شدید و یا ناشی از مواد آسیب رسان و واسطه‌های التهابی است (۲). واسطه‌های التهابی علاوه بر تحریک مستقیم پایانه احساس درد، می‌توانند باعث حساس کردن گیرنده‌های درد شوند (۳ و ۴). دسته‌های مختلفی از داروهای کاهنده درد در بازار دارویی وجود دارند که شامل: اپیوئیدها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، ضد افسردگی‌ها و ضد تشنج‌ها می‌باشند. این داروها علیرغم کاهش نسبی درد، همراه با ایجاد تحمل و یا عوارض جانبی هستند. بنابراین یافتن داروهای ضد درد با مکانیسم‌های عمل متفاوت و عوارض کم یک امر ضروری به نظر می‌آید (۵، ۶).

از دیرباز ویژگی‌های مفید نوروبارماکولوژیکی زعفران (*Crocus Sativus*) مورد توجه محققین قرار گرفته است. زعفران یک گیاه بدون ساقه چند ساله از خانواده Iridaceae است که به صورت گسترده‌ای در ایران و برخی از کشورهای دیگر نظیر هندوستان می‌روید. از مهمترین مواد موثره موجود در زعفران می‌توان به سافرانال (*Safranal*)، کاروتنوئیدهای قندی مانند *trans/Cis-corcicin*، پیکوکورسین (*Picocorcin*) و فلاونوئیدها اشاره کرد (۷). سافرانال یکی از مهم‌ترین مواد تشکیل دهنده زعفران است و برخی از خواص مفید زعفران به این ترکیب نسبت داده شده است. بطوریکه در مدل‌های حیوانی اثر محافظتی و نوروبروتکتیو آن گزارش شده است (۸). همچنین گزارش شده است که سافرانال دوره خواب بدون حرکات سریع چشم (NREM) را در مدل هیپنوتیک القاء شده با پنتوباریتال افزایش و تأخیر در شروع این نوع

خواب را کاهش می‌دهد. بر این اساس پیشنهاد دادند که سافرانال ممکن است یک ماده هیپنوتیک باشد (۹). در این رابطه مطالعات انجام شده اثرات ضد التهابی و ضد آلودینیای سافرانال را در مدل حیوانی قطع عصب نخاعی مورد بررسی قرار داده‌اند و نتایج نشان داده است که استفاده از سافرانال میزان آلودینیا و سایتوکاین‌های التهابی را کاهش داد (۱۰). همچنین گزارش شده است که سافرانال نشانه‌های درد نوروپاتییک را به صورت وابسته به دوز در مدل درد نورپاتییک کاهش می‌دهد (۱۱).

در همین راستا اثرات ضد دردی و ضد التهابی سافرانال؛ کروسین و دیکلوفناک در مدل درد التهابی القاء شده با Carrageenans (کاراگینان پلی‌ساکارید خطی سولفاته است که از جلبک دریایی قرمز استخراج می‌شود. این ماده برای سرفه، برونشیت، سل و مشکلات روده‌ای استفاده می‌شود و در تحقیقات تزریق آن به علت ایجاد ادم باعث ایجاد درد التهابی می‌شود) مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که سافرانال در غلظت‌های بسیار پایین‌تر از دو ماده دیگر اثرات مهارتی بر درد التهابی دارد (۱۲).

باتوجه به اثرات ذکرشده در مورد سافرانال و نیاز به مطالعات بیشتری برای شناخت بهتر مکانیسم عمل این ماده، در این مطالعه به بررسی اثر ضد دردی سافرانال به عنوان ماده موثره زعفران در حضور و عدم حضور آنتاگونیستهای مسیرهای اپیوئیدی و گابائوتریک در موش صحرایی به روش مدل ایجاد درد حرارتی پرداخته شد تا در صورت حصول نتایج مناسب از این ماده بتوان به عنوان یک عامل کمکی در کاهش درد سود برد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این پژوهش تجربی از ۳۶ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (تهیه شده مرکز پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی کردستان) در محدوده وزنی 20 ± 250 گرم استفاده شد. نگهداری حیوانات در قفس‌های استاندارد و در اتاقی

زمان بین اعمال محرک حرارت نوری به کف پای عقبی حیوان و رفلکس دور کردن پا از منبع حرارت نوری بعنوان زمان تاخیر در نظر گرفته می‌شد. مدت زمان تاخیر پایه برای هر حیوان (میانگین سه بار اندازه‌گیری) بدست می‌آمد. همچنین شدت نور طوری تنظیم شده بود که مدت زمان تاخیر پایه ۱۵-۱۰ ثانیه باشد. به منظور جلوگیری از آسیب بافتی حداکثر زمان در معرض قرار گرفتن اشعه نوری ۳۰ ثانیه بوده و بعد از این زمان منبع حرارت نور بصورت خودکار قطع می‌شد. در هر گروه بعد از ثبت مدت زمان تاخیر پایه، برای هر حیوان تزریق داروها انجام و ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق حامل یا داروها مدت زمان تاخیر بصورت درصد حداکثر اثر ممکن (MPE٪) ثبت گردید (۲).

$$\%MPE = \frac{\left[\text{مدت زمان تاخیر پایه (ثانیه)} - \text{مدت زمان تاخیر بعد از تجویز دارو (ثانیه)} \right]}{\left[\text{مدت زمان تاخیر پایه (ثانیه)} - \text{حداکثر زمان قطع منبع حرارت (ثانیه)} \right]} \times 100$$

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین \pm SEM برای ۶ موش در هر گروه بیان شد. در مورد پیش فرض‌های استفاده از آزمونهای پارامتریک، با توجه به اینکه تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۶ حیوان بود، به منظور بکارگیری تست پارامتریک ANOVA شاخص‌های زیر بررسی و استفاده از آن تأیید گردید.

الف- در تست نرمالیتی Sig. Value معنی‌دار نبود- تست هموزنیته واریانسها معنی‌دار نبود. بنابراین از آنوای یکطرفه استفاده شد. در همه تحلیل‌ها مقادیر $P < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

ارزیابی اثرات ضد دردی سافرانال

یافته‌ها نشان می‌دهد که تزریق داخل صفاقی دوز ۲mg/kg سافرانال در مدل درد سنجی پلاتنار، مدت زمان تأخیر در پاسخ به اثرات درد زایی حرارتی را در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه پس از تزریق بصورت معنی‌داری در مقایسه با

تحت سیکل روشنایی/ تاریکی ۱۲ ساعته با دمای 23 ± 2 درجه سانتیگراد بود و حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. به منظور تطابق با شرایط محیطی و به حداقل رساندن استرس، از یک هفته قبل، حیوانات روزانه توسط آزمایشگر به محفظه مخصوص آزمایش منتقل می‌شدند. پروتکل انجام آزمایشات، مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی نشریه موسسه ملی سلامت بود (۱۳).

گروه‌های مورد آزمایش

حیوانات بصورت تصادفی به ۶ گروه ۶ تایی به این شرح تقسیم شدند (۱۴):

گروه دریافت کننده حامل عصاره سافرانال (نرمال سالین + DMSO) به عنوان گروه کنترل

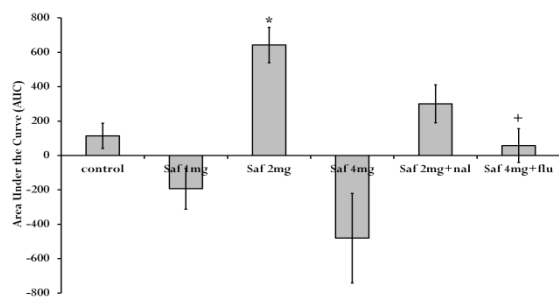
گروه‌های دریافت کننده سافرانال با دوز ۱، ۲ و ۴mg/kg گروه دریافت کننده موثرترین دوز سافرانال (که بعد از بررسی اثر ضد دردی سه دوز فوق الذکر موثرترین دوز با بیشترین اثر ضد دردی انتخاب گردید) به همراه فلومازینیل (۲ mg/kg, ip) (۱۵).

گروه دریافت کننده موثرترین دوز سافرانال (در بین سه دوز ۱، ۲ و ۴ mg/kg که دارای بیشترین اثر ضد دردی است) به همراه نالوکسان (۴ mg/kg, ip) (۱۶).

ارزیابی درد

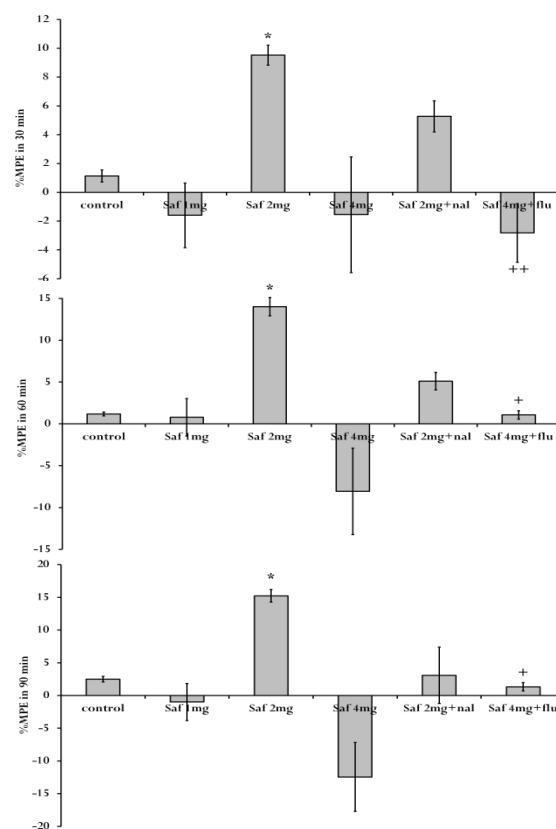
در این مطالعه برای ارزیابی درد از روش هارگریوز (درد حرارتی) استفاده گردید (۱۷). در این روش ارزیابی، ابتدا حیوانات بمدت ۳۰ دقیقه در دمای کنترل شده 23 ± 2 درجه سانتیگراد به منظور تطابق در محفظه ای شفاف از جنس پلکسی گلاس با ابعاد ۲۰ سانتی متر طول \times ۱۰ سانتی متر عرض \times ۱۲ سانتی متر ارتفاع روی صفحه‌ای شیشه‌ای دستگاه پلاتنار تست قرار داده شدند. سپس منبع (اشعه نور) حرارتی که قابلیت جابجایی و تحرک دارد به طور مستقیم در زیر سطح کف پای عقبی حیوان قرار داده شد. به محض فشار دادن دکمه منبع حرارتی دستگاه، یک محرک مداوم حرارت نوری به کف پای عقبی حیوان اعمال کرده و مدت

صفاقی سافرانال با دوز ۲ mg/kg، بطور معنی‌داری ($P < 0.05$) اثر ضد دردی بیشتری در مقایسه با گروه کنترل در بازه زمانی ۹۰ دقیقه بعد از تزریق داشت (نمودار ۲). در این شاخص هم گروه دریافت کننده ۲ mg/kg سافرانال به همراه فلومازنیل در بازه زمانی ۹۰ دقیقه نسبت به گروه دریافت کننده ۲ mg/kg سافرانال به تنهایی کاهش معنی‌داری نشان داد ($P < 0.05$). گروه دریافت کننده ۲ mg/kg سافرانال به همراه نالوکسان اختلاف معنی‌داری با گروه دریافت کننده ۲ mg/kg سافرانال به تنهایی نداشت (نمودار ۲).



نمودار ۲. ارزیابی اثر ضد دردی تام بر اساس شاخص سطح زیر منحنی (AUC) MPE% در مقابل زمان برای گروه‌های مختلف مورد مطالعه. برای محاسبه‌ی AUC از قانون ذوزنقه استفاده شد. * $P < 0.05$ تفاوت با گروه کنترل و + $P < 0.05$ تفاوت با گروه سافرانال (۲ mg/kg). saf: سافرانال، flu: فلومازنیل، nal: نالوکسان.

گروه کنترل با $P < 0.05$ افزایش داد (نمودار ۱). از طرفی اثر ضد دردی در گروه دریافت کننده ۲ mg/kg سافرانال به همراه فلومازنیل در هر سه زمان ۳۰، ۶۰ و ۹۰ نسبت به گروه دریافت کننده ۲ mg/kg سافرانال به تنهایی کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.01$ و $P < 0.05$). گروه دریافت کننده ۲ mg/kg سافرانال به همراه نالوکسان در هیچکدام از زمان‌ها در مقایسه با گروه دریافت کننده ۲ mg/kg سافرانال به تنهایی کاهش معنی‌داری نشان نداد. ارزیابی اثرات ضد دردی تام سافرانال ارزیابی اثر ضد دردی تام بر اساس شاخص سطح زیر منحنی MPE% (AUC) در مقابل زمان، نشان داد که تزریق داخل



نمودار ۱. مقایسه اثر ضد دردی سافرانال (۱ mg / kg, IP) در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق با استفاده از آزمون پلانتر (n=۶). * $P < 0.05$ تفاوت با گروه کنترل و + $P < 0.05$ و ++ $P < 0.05$ تفاوت با گروه سافرانال (۲ mg/kg). saf: سافرانال، flu: فلومازنیل، nal: نالوکسان.

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که سافرانال با دوز ۲ mg/kg در همه زمان‌های مورد مطالعه بصورت معنی‌داری شروع احساس درد را در مقایسه با گروه کنترل به تأخیر انداخت (نمودار ۱). لذا دوز ۲ mg/kg سافرانال به عنوان موثرترین دوز انتخاب و مسیر ضد دردی آن با استفاده از آنتاگونیست‌های مسیر گابائریک و اپیوئیدریک مورد بررسی قرار گرفت. اثر ضد دردی سافرانال در حضور آنتاگونیست‌های فوق‌الذکر کاهش یافت که فقط در حضور فلومازنیل در هر سه زمان مورد مطالعه بصورت کامل از بین رفت به طوری که تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشت.

مطالعات معدودی در مورد مسیر اثرگذاری سافرانال بر درد نوروپاتی، درد التهابی و خواب انجام شده است. در این مطالعه با استفاده از آنتاگونیست‌های اختصاصی گیرنده‌های گابا و اپیوئیدی اثر سافرانال بر مسیر درد حرارتی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعات قبلی نشان داده است که حداکثر اثر ضد دردی سافرانال در دوز ۲ mg/kg ایجاد شده است که همسو با این مطالعه است. در این رابطه تمدن فرد و همکاران در سال ۲۰۱۳ اثر ضد دردی و ضد التهابی سافرانال و کروسین (به عنوان اجزای تشکیل دهنده‌ی زعفران) را با دیکلوفناک به عنوان یک داروی رایج ضد درد در مدل‌های حیوانی مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه مدل حیوانی درد را با تزریق کف پای Carrageenan القا کردند. نکته قابل توجه در آن مطالعه استفاده از دوزهای بسیار پایین سافرانال (0.5, 1, 2mg/kg) بود که نشان دهنده تأثیرگذاری بهتر و موثرتر سافرانال نسبت به کروسین می‌باشد. بر اساس نتایج آن مطالعه سافرانال و کروسین هر دو خواص ضد درد و ضد التهابی مانند کاهش ادم و کاهش تعداد نوتروفیل‌ها را به صورت وابسته به دوز نشان دادند (P<۰/۰۵) (۱۲).

در سال ۲۰۱۴ Zhu و همکاران، با تمرکز بر درد نوروپاتی، اثرات ضد دردی سافرانال را بر مدل حیوانی القای درد نوروپاتی به روش Spinal nerve transection مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که تزریق سافرانال (0.1 mg/kg, i.p) موجب کاهش حساسیت به درد و همچنین کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی (اینترلوکین 1β و TNF-α) و مارکرهای فعالیت گلیا (OX-42 و GFAP) می‌شود (P<۰/۰۵) (۱۰).

لازم به ذکر است مسیر گابائریک در مهار درد التهابی هم دخیل است (۱۹ و ۱۸) هر چند که بعضی از مطالعات اثرات متفاوتی را در مورد نقش گیرنده GABA_A ذکر نموده‌اند بطوری که تحریک نزدیک به حداکثر گیرنده‌های GABA_A می‌تواند در انتقال حس درد در شرایط پاتولوژیک نقش داشته باشد (۲۰) که احتمالاً اثر دیده شده در دوز ۴ mg/kg این مطالعه ناشی از این نقش متفاوت گیرنده‌های GABA_A بوده باشد.

در همین رابطه گزارش شده است که سافرانال در دوز پایین با تحریک گیرنده‌های GABA_A علائم تشنج را در مدل حیوانی کاهش می‌دهد در حالی که در دوز بالا باعث تشدید علائم شده بود (۲۲ و ۲۱).

مشابه مطالعه قبلی، امین و همکاران در سال ۲۰۱۲ اثر عصاره الکلی و آبی زعفران، سافرانال و کروسین را در مدل درد نوروپاتی مورد بررسی قرار دادند. براساس نتایج این مطالعه سافرانال (0.025, 0.05, 0.1mg/kg) علائم رفتاری درد نوروپاتی را به صورت معنی‌داری (P<۰/۰۱) کاهش داد (۱۱).

علیرغم تفاوت در مدل درد ایجاد شده، یافته‌های ما هم راستا با نتایج این مطالعات بوده مضاف بر اینکه مسیر اثرگذاری آن نیز در مطالعه مشخص شده است و احتمالاً مسیر گابائریک در اثر ضد دردی سافرانال مسیر غالب باشد.

اثر فلومازنیل در پیشگیری از اثر ضد دردی ساfranال، به نظر می رسد مسیر گابائترژیک در بروز اثر ضد دردی دخیل باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بدینوسیله تشکر و سپاس خود را از مراکز تحقیقاتی علوم سلولی مولکولی و علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کردستان بخاطر حمایت‌های مالی اعلام می دارند. ضمناً نتایج این مطالعه، از پایان نامه دانشجوی مقطع دکترای عمومی پزشکی با کد اخلاق مصوب، شورای کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان به شماره IR.MUK.REC.1397/263 استخراج گردیده است.

همسو با مطالب فوق و در یک جمع بندی کلی، در طول دوره زمانی ۹۰ دقیقه اثر ضد دردی تام ساfranال مورد ارزیابی قرار گرفت و یافته‌ها نشان داد (نمودار ۲) که در دوز ۲ mg/kg، این اثر بطور معنی‌داری از گروه کنترل بیشتر بوده و فلومازنیل از بروز اثرات ضد دردی آن جلوگیری نمود. بنابراین به این نتیجه رسیدیم که عمده اثرات ضد دردی ساfranال از طریق مسیر گابائترژیک اعمال شده است و احتمال دارد ساfranال از طریق اثر بر گیرنده های گابا اثر ضد دردی خود را اعمال کرده باشد.

نتیجه گیری

یافته های حاصل از این مطالعه حاکی از اثر ضد دردی ساfranال در مدل پلانتر در موشهای صحرایی بود. با توجه به

منابع

- 1.Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S, Sprott H. Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology*. 2008;47(5):670-8.
2. Izadpanah E, Nikandam F, Moloudi MR, Hassanzadeh K. Evaluation of the analgesic effect of hydroalcoholic extract of *Cinnamomum* in rats. *SJKU*. 2016;21(4):41-8.
- 3.McMahon SB, Cafferty WB, Marchand F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp. Neurol*. 2005;192(2):444-62.
- 4.Mohammadi A, Baneshi MR, Vahabzadeh Z, Khalili T. The Influence of Lecithin Administration on Hepatic Expression FMO3 and FMO5 Genes in N-Mary Mice. *Biosci., Biotech. Res. Asia*. 2016;13(3):1797-803.
- 5.Finnerup NB, Otto M, McQuay H, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118(3):289-305.
- 6.Abolfathi A, Vahabzadeh Z, Mahmoodiaghdam N, Vahabzadeh D, Hakhamanesh MS. Effects of taurine and homocysteine on lipid profile and oxidative stress in fructose fed rats. *SJKU*. 2017;22(3):49-59.
- 7.Caballero-Ortega H, Pereda-Miranda R, Abdullaev FI. HPLC quantification of major active components from 11 different saffron (*Crocus sativus* L.) sources. *Food Chem*. 2007;100(3):1126-31.
- 8.Sadeghnia HR, Kamkar M, Assadpour E, Boroushaki MT, Ghorbani A. Protective effect of safranal, a constituent of *Crocus sativus*, on quinolinic acid-induced oxidative damage in rat hippocampus. *IJBMS*. 2013;16(1):73.
- 9.Liu Z, Xu XH, Liu TY, Hong ZY, Urade Y, Huang ZL, et al. Safranal enhances non-rapid eye movement sleep in pentobarbital-treated mice. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(8):623-30.
- 10.Zhu K-J, Yang J-S. Anti-allodynia effect of safranal on neuropathic pain induced by spinal nerve transection in rat. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014;7(12):4990-96.

11. Amin B, Hosseinzadeh H. Evaluation of aqueous and ethanolic extracts of saffron, *Crocus sativus* L., and its constituents, safranal and crocin in allodynia and hyperalgesia induced by chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats. *Fitoterapia*. 2012;83(5):888-95.
12. Tamaddonfard E, Farshid AA, Eghdami K, Samadi F, Erfanparast A. Comparison of the effects of crocin, safranal and diclofenac on local inflammation and inflammatory pain responses induced by carrageenan in rats. *Pharmacol Rep*. 2013;65(5):1272-80.
13. Council NR. Guide for the care and use of laboratory animals: National Academies Press; 2010.
14. Kadkhodae M, Khastar H, Seifi B, Najafi A, Delavari F. Renal oxidative injury after leukocyte transfer from ischemia-reperfusion-induced kidney damage in Balb/c mice. *Acta Physiol Hung*. 2013;100(1):99-106.
15. Majnooni M, Mohammadi-Farani A, Gholivand M, Nikbakht M, Bahrami G. Chemical composition and anxiolytic evaluation of *Achillea Wilhelmsii* C. Koch essential oil in rat. *Res Pharm Sci*. 2013;8(4):269-75.
16. Gultekin H, Ahmedov V. The roles of the opioidergic system and nitric oxide in the analgesic effect of venlafaxine. *Yakugaku Zasshi*. 2006;126(2):117-21.
17. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*. 1988;32(1):77-88.
18. Dehkordi FM, Kaboutari J, Zendehtdel M, Javdani M. The antinociceptive effect of artemisinin on the inflammatory pain and role of GABAergic and opioidergic systems. *Korean J Pain*. 2019;32(3):160-67.
19. Crowley T, Cryan JF, Downer EJ, O'Leary OF. Inhibiting neuroinflammation: the role and therapeutic potential of GABA in neuro-immune interactions. *Brain Behav Immun*. 2016;54:260-77.
20. Jang IJ, Davies AJ, Akimoto N, Back SK, Lee PR, Na HS, et al. Acute inflammation reveals GABAA receptor-mediated nociception in mouse dorsal root ganglion neurons via PGE 2 receptor 4 signaling. *Physiol. Rep*. 2017;5(8):1-18.
21. Hosseinzadeh H, Sadeghnia H. Protective effect of safranal on pentylentetrazol-induced seizures in the rat: involvement of GABAergic and opioids systems. *Phytomedicine*. 2007;14(4):256-62.
22. Sadeghnia H, Cortez M, Liu D, Hosseinzadeh H, Snead OC. Antiabsence effects of safranal in acute experimental seizure models: EEG and autoradiography. *J Pharm Pharm Sci*. 2008;11(3):1-14.