مروری بر خصوصیات آناتومیکی، فیتوشیمیایی و فارماکولوژیکی گیاه دارویی نعناع فلفلی (*Mentha piperita* L.)

مهدی سیف سهندی[۱]، علی مهرآفرین[۲]، فرحناز خلیقی سیگارودی[۲]، محسن شریفی[۳]، حسنعلی نقدی‌بادی[۲*]

۱- دانشجوی دکتری زراعت، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی کرج، ایران
۲- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی کرج، ایران
۳- گروه علوم گیاهی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
* آدرس مکاتبه: کرج، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی
صندوق پستی (مهرویلا): ۱۳۶۹- ۳۱۳۷۵
تلفن: ۱۹-۳۴۷۶۴۰۱۰ (۰۲۶)، نمابر: ۳۴۷۶۴۰۲۱ (۰۲۶)
پست الکترونیک: naghdibadi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۷/۲/۲۲ **تاریخ تصویب:** ۹۷/۵/۱۷

چکیده

گیاه نعناع فلفلی (*Mentha piperita* L.) بومی مناطق مدیترانه‌ای است که امروزه در تمام نقاط دنیا برای مصارف غذایی، دارویی، عطرسازی و پزشکی کشت می‌شود. اندام هوایی نعناع فلفلی دارای اسانس، ترکیبات فنلی، فلاونوئیدها، اسیدهای چرب، ویتامین‌ها، عناصر معدنی و اسید سالیسیلیک است. منتول مهمترین ترکیب اسانس است که درون کرک‌های غده‌ای ترشحی در سطح اپیدرم برگ بیوسنتز و تجمع می‌یابد. منتول به دلیل بازداری از کانال TRPM8 در نورون‌های عصبی، حس خنکی در دهان ایجاد می‌کند. مطالعات بالینی و تجربی تأثیر نعناع فلفلی در بهبود ناراحتی‌های بخش فوقانی دستگاه گوارش، سندروم روده تحریک پذیر، اسپاسم عضلانی و مشکلات تنفسی را اثبات کرده‌اند. همچنین این گیاه اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد سرطان، ضد انعقاد، ضد آلرژی و آنتی آندروژنی نیز دارد. نعناع فلفلی یک گیاه ارزشمند در صنایع غذایی، دارویی، آرایشی و بهداشتی است که انجام مطالعات فیتوشیمیایی و فارماکولوژیکی بیشتر بر روی آن ضروری می‌باشد. بنابراین در این مقاله خصوصیات آناتومیکی، فیتوشیمیایی و فارماکولوژی این گیاه بررسی می‌شود.

گل‌واژگان: نعناع فلفلی، آناتومی، فارماکولوژی، کرک ترشحی، منتول

مقدمه

نعناع فلفلی با نام علمی *Mentha piperita* L. گیاهی علفی چند ساله از تیره نعناعیان (Lamiaceae) است. این گیاه متعلق به جنس Mentha است که بومی مناطق مدیترانه‌ای است اما امروزه در تمام نقاط دنیا برای مصارف غذایی، دارویی، عطرسازی و پزشکی کشت می‌شود [۱]. نعناع فلفلی یک هیبرید طبیعی از تلاقی میان پونه آبی یا سوسنمبر (*M. aqutica*) و نعناع یا پونه سنبله‌ای (*M. spicata*) می‌باشد [۲]. نعناع فلفلی یکی از گیاهان دارویی دنیای قدیم است که در اکثر نقاط دنیا به طور سنتی استفاده می‌شود [۳]. مردم مصر باستان (یکی از تمدن‌های باستانی که در زمینه پزشکی پیشرفته بودند)، گیاه نعناع فلفلی را می‌کاشتند و از برگ‌های آن برای هضم غذا استفاده می‌کردند در حالی که مردم یونان و روم باستان از نعناع فلفلی برای آرامش معده بهره می‌بردند. این گیاه در قرن هجدهم در اروپا برای درمان ناراحتی‌های معده و قاعدگی محبوبیت فراوانی یافت [۵، ۴].

اعضای جنس Mentha بواسطه اسانس ارزشمندی که دارند، در بیشتر مناطق دنیا اهمیت اقتصادی بالایی دارند. اسانس نعناع فلفلی نیز به عنوان جزئی از محصولات غذایی و آرایشی بهداشتی به طور گسترده استفاده می‌شود. علاوه بر این اسانس نعناع فلفلی می‌تواند دردهای آرتریتی، روماتیسمی و دردهای مزمن را به دلیل اثرات ضد دردی که دارد، کاهش دهد [۶]. اسانس این گیاه به دلیل خصوصیات ضد عفونی‌کنندگی می‌تواند به بهبود سردرد سینوزیتی و جلوگیری از پوسیدگی دندان کمک کند. همچنین اسپری اسانس نعناع فلفلی در بهبود برخی مشکلات تنفسی مانند احتقان بینی و سینوسی، لارنژیت و برونشیت بسیار مؤثر است [۷]. امروزه در کشورهای مختلف جهان، سالانه بیش از یک میلیون کیلوگرم اسانس نعناع فلفلی تهیه می‌شود و این خود درجه اهمیت و توسعه کشت آن را در نقاط مختلف کره زمین نشان می‌دهد [۸]. بزرگترین تولیدکنندگان و صادرکنندگان گیاه و اسانس نعناع فلفلی کشورهای آمریکا، ژاپن، انگلستان، آلمان، روسیه، ایتالیا، بلغارستان، یونان، نروژ، فرانسه و مجارستان هستند [۹]. همچنین اخیراً در کشور ایران نیز توجه ویژه‌ای به تولید این گیاه شده است [۱۰].

گیاهشناسی

نعناع فلفلی گیاه چند ساله ریزوم‌دار با ارتفاعی حدود ۳۰ تا ۹۰ سانتی‌متر است. ساقه‌های این گیاه راست، بالارونده و شاخه‌دار است که در قسمت‌های بالایی کاملاً چهارگوش است. ریزوم‌ها گوشتی بوده و به طور عرضی گسترش می‌یابند. برگ‌ها تخم‌مرغی کشیده تا سر نیزه‌ای، دمبرگ‌دار، مضرس نوک تیز، متقابل با ۴ تا ۹ سانتی‌متر طول و ۱/۵ تا ۴ سانتی‌متر عرض است که سطح بالایی آنها به رنگ سبز تیره می‌باشد. گل‌های انبوه ارغوانی به طول ۶ تا ۸ میلی‌متر با آرایش ورتی‌سیلاستر (Verticillaster) (گل‌ها به صورت حلقه حول یک محور قرار دارند) در گل‌آذین خوشه‌ای در انتهای ساقه مشاهده می‌شوند. کاسه گل‌ارغوانی با ۴ برگچه نوک‌تیز، کرکدار و نامنظم می‌باشد. جام گل کوتاه شامل چهار گلبرگ، چهار پرچم، تخمدان چهار برچه‌ای و خامه‌ای با کلاله شکفته در انتها است. میوه‌ها بیضوی شکل و فندقه هستند [۱۱].

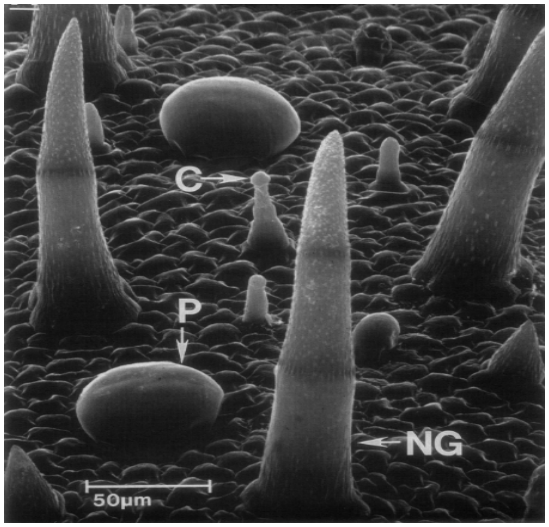
آناتومی برگ

برگ مهم‌ترین بخش اقتصادی نعناع فلفلی است زیرا ۹۹ درصد اسانس درون کرک‌های ترشحی موجود در سطح برگ سنتز و تجمع می‌یابد [۱۲]. سرعت آغازش برگ نعناع فلفلی تا قبل از ورود به مرحله گلدهی ثابت است و تقریباً شامل ظهور سه جفت برگ جدید در هر هفته یا ظهور یک جفت برگ در هر ۲/۳ روز است. البته این پلاستوکورن در هفته‌های مختلف، تغییر اندکی بین ۲/۲ تا ۲/۴ روز دارد. بنابراین محاسبه شده است که تقریباً ۱۶ روز زمان لازم است تا طول پهنک برگ به ۱۵ میلی‌متر برسد و ۲۲ روز زمان لازم است تا برگ به طور کامل توسعه یافته و به طول ۳۵ میلی‌متر برسد [۱۴، ۱۳]. ساختار برگ نعناع فلفلی شامل لایه اپیدرم بالایی، پارانشیم نردبانی، اسفنجی و لایه اپیدرم پائینی است. اپیدرم بالایی از سلول‌های بزرگ، شفاف با لایه‌ای از موم و تعداد

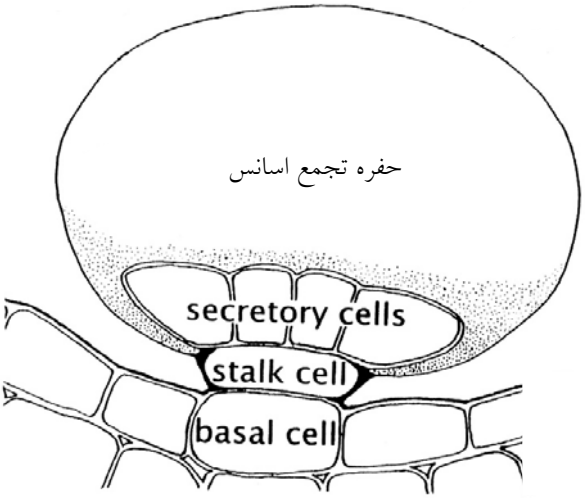
کمی روزنه‌های هوایی و کرک‌های غده‌ای تشکیل شده است. لایه پارانشیم نردبانی از ۴ تا ۶ لایه سلول غنی از کلروپلاست تشکیل شده در حالی که لایه پارانشیم اسفنجی از ۵ لایه سلول نامنظم کروی شکل دارای کلروپلاست با فضای بین سلولی زیاد تشکیل شده است [۱۵]. سلول‌های لایه اپیدرمی زیرین کوچک با لایه‌ای از موم همراه با تعداد زیادی روزنه‌های هوایی از نوع دیاسیتیک است. روزنه‌های هوایی در برش عرضی برگ در اپیدرم بالایی از دو تیپ هم سطح و کمی برجسته و نیز در سطح زیرین فقط از نوع برجسته می‌باشد [۱۶، ۱۵].

سه نوع کرک در برگ‌های نعناع فلفلی وجود دارد که شامل کرک‌های غیرغده‌ای (چند سلولی و تک سلولی که به تعداد کم در سطح زیرین پهنک و با تراکم بیشتر در ناحیه رگبرگ اصلی قرار دارند)، کرک‌های غده‌ای سپری (Peltate) و سرسان (Capitate) می‌باشند [۱۷]. کرک‌های غده‌ای سپری و سرسان در بیوسنتز و تولید اسانس نقش دارند اما فقط کرک‌های غده‌ای سپرسان، اسانس را در فضای خارج سلولی در زیر کوتیکول تجمع می‌دهند [۱۸]. کرک‌های غده‌ای دارای سه بخش متمایز سر، ساقه و پایه هستند. تعداد سلول‌های ساقه و پایه در کرک‌های غده‌ای سپری و سرسان یکسان و یک عدد است. سلول‌های سازنده و ترشح‌کننده اسانس در کرک‌های غده‌ای سرسان یک عدد بوده در حالی که در کرک‌های غده‌ای سپری ۸ عدد سلول هستند که بر روی حلقه‌ای متحدالمرکز قرار دارند. محل تجمع اسانس که یک حفره سلولی توخالی است در بالای سلول‌های ترشح کننده و زیر لایه کوتیکول قرار دارد. این حفره در کرک‌های غده‌ای سپرسان بزرگ بوده به طوری که روی تمام سلول‌های ترشح‌کننده اسانس را می‌پوشاند در حالی که در کرک‌های غده‌ای سرسان یک فضای کوچک زیر کوتیکولی را روی سلول ترشح‌کننده اسانس ایجاد می‌کند (شکل شماره ۱) [۲۰، ۱۹].

Turner و همکاران (۲۰۰۰) چهار مرحله برای نمو کرک‌های غده‌ای در اپیدرم برگ نعناع فلفلی تشخیص دادند که شامل مرحله آغازش (Initiation of Glandular Trichomes)، قبل ترشحی (Presecretory Stage)، ترشحی (Secretory Stage) و بعد ترشحی (Post-Secretory Stage) است. سلول‌های آغازش کرک‌های غده‌ای سپرسان و سرسان را به آسانی نمی‌توان از یکدیگر تشخیص داد. هر دوی آنها در ابتدا به صورت سلول‌های اپیدرمی برجسته که سیتوپلاسم آنها به صورت نامتقارن توزیع شده، قابل تشخیص هستند. بدین‌ترتیب که بخش پایه داری واکوئل و بخش بالایی دارای سیتوپلاسم متراکم است. سپس بخش بالایی دارای سیتوپلاسم متراکم، توسط تقسیم‌های پری‌کلینال به یک سلول ساقه باریک و یک سلول پایه واکوئل دار تقسیم می‌شود. در کرک‌های غده‌ای سپرسان، بخش بالایی سه تقسیم آنتی‌کلینال انجام داده و درنهایت هشت سلول ایجاد می‌شود. مرحله قبل ترشحی شامل بخشی از تقسیم سلولی و رشد سلول‌های ترشحی تا رسیدن به اندازه نهایی می‌باشد. در این مرحله سلول‌های ترشح‌کننده اسانس به صورت مریستمی بوده و هنوز تمایز پیدا نکرده‌اند به طوری که دارای واکوئل‌های کوچک، هسته نسبتاً بزرگ و هستک‌های بزرگ، ریبوزوم‌های متعدد و پروپلاست می‌باشند. سلول‌های پایه نیز همچنان واکوئل‌دار هستند و سیتوپلاسم آنها نسبت به سلول‌های ساقه و ترشحی دارای تعداد کمی اندامک است. مرحله ترشحی از طریق بزرگ شدن لوکوپلاست‌ها، توسعه شبکه آندوپلاسمی صاف و جدایی کوتیکول ضخیم از دیواره خارجی سلول و توسعه حفره ذخیره اسانس در سلول‌های ترشحی قابل تشخیص است. مرحله پس از ترشحی نیز شامل بیوسنتز اجزای اسانس و تجمع آن در حفره زیر کوتیکولی می‌باشد [۲۱، ۱۳]. نتایج یک مطالعه نشان داد که ضخامت کلانشیم و ابعاد کرک‌های غده‌ای در مرحله رویشی (خردادماه) نسبت به مرحله گلدهی (مردادماه) کوچکتر می‌باشد. در حالی که بازده اسانس گیاه در مرحله رویشی (۲/۳۱ درصد) بیشتر از فاز گلدهی (۰/۸۸ درصد) است و با افزایش سن گیاه و پیشرفت مراحل فنولوژی گیاه میزان اسانس کاهش می‌یابد [۲۲].



الف



ب

شکل شماره ۱- الف: انواع کرک‌های موجود در سطح برگ نعناع فلفلی. P: کرک‌های غده‌ای سپری، C: کرک‌های غده‌ای سرسان، NG: کرک‌های غیر ترشحی. ب: ساختار کرک غده‌ای سپری [۲۱، ۱۹].

ترکیبات فیتوشیمیایی

اندام هوایی نعناع فلفلی دارای اسانس، ترکیبات فنلی، فلاونوئیدها، اسیدهای چرب، ویتامین‌ها، عناصر معدنی و اسید سالیسیلیک است [۱۱]. مهم‌ترین ترکیب فیتوشیمیایی نعناع فلفلی، اسانس روغنی است که از برگ‌های آن به روش تقطیر آب یا بخار استخراج می‌شود [۲۳]. اسانس نعناع فلفلی مایعی شفاف، قابل حل در اتانول ۷۰ درصد و به رنگ زرد روشن یا سبز متمایل به زرد است که عطر و طعم مشخص با حس خنکی در دهان می‌باشد. چگالی نسبی اسانس نعناع فلفلی بین ۰/۸۹۶ تا ۰/۹۰۸ گرم بر میلی‌لیتر و ضریب شکست آن ۱/۴۵۷ تا ۱/۴۶۷ است. همچنین میزان اسیدیته اسانس رقیق شده (۱:۱۰) حداکثر ۱/۴ است [۲۴، ۲۵]. مونوترپن‌ها اجزای اصلی اسانس نعناع فلفلی هستند که مهم‌ترین آنها شامل منتول (۵۵ – ۳۰ درصد)، منتیل استات (۱۰ – ۲/۸ درصد) و منتون (۳۲ – ۱۴ درصد) است. سایر اجزای آن عبارتند از لیمونن (۵ – ۱ درصد)، پولگون (حداکثر ۴ درصد)، منتوفوران (۹ – ۱ درصد)، ایزومنتون (۱۰ – ۱/۵ درصد) و کارون (حداکثر ۱ درصد) [۲۶، ۲۴، ۱۱]. طبق استاندارد فارماکوپه‌های معتبر جهان، میزان استرهای اسانس نعناع فلفلی که بر اساس منتیل استات محاسبه می‌شود، نباید کمتر از ۴/۵ درصد و بیشتر از ۱۰ درصد باشد و میزان الکل‌های آزاد آن که بر اساس منتول محاسبه می‌شود، نباید کمتر از ۴۴ درصد باشد. همچنین میزان کتون‌ها در اسانس نعناع فلفلی که بر اساس منتون محاسبه می‌شود، نباید کمتر از ۱۵ درصد و بیشتر از ۳۲ درصد باشد [۲۶، ۲۵]. علاوه بر این میزان سینئول حداقل باید دو برابر لیمونن باشد [۲۴].

کیفیت بالای اسانس با درصد بالای منتول و منتون و پایین بودن غلظت پولگون و منتوفوران تعیین می‌شود [۱۴]. پولگون به عنوان یک ماده سمی برای کبد و احتمالاً سیستم عصبی شناخته شده است. این ترکیب در برگ‌های جوان نعناع فلفلی یافت می‌شود و با افزایش سن برگ به منتول تبدیل می‌شود [۲۷]. منتول یک منوترپن الکل حلقوی با وزن مولکولی ۱۵۶/۳ گرم بر مول و چگالی ۰/۸۹ گرم بر سانتی‌متر مکعب است. منتول به مقدار خیلی جزئی در آب قابل حل (۴۳۵/۵ میلی‌گرم بر لیتر در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد) است اما به راحتی در الکل‌ها، دی اتیل اتر و کلروفرم حل می‌شود [۲۹، ۲۸]. منتول

همراه با منتون، ایزومنتون و دیگر ترکیبات، مسئول ایجاد طعم و عطر خنکی نعناع می‌باشند. تخمین زده می‌شود که سالانه بین ۳۰۰۰۰ الی ۳۲۰۰۰ تن، منتول مصرف می‌شود به طوری که یکی از مهم‌ترین مواد طعم‌دهنده بعد از وانیل و لیمو است. منتول ($C_{10}H_{20}O$) یک ترکیب طبیعی با سه اتم کربن نامتقارن است، بنابراین به صورت چهار جفت ایزومر نوری به نام‌های (+) و (−) ایزومنتول، (+) و (−) منتول، (+) و (−) نئومنتول و (+) و (−) نئوایزومنتول وجود دارد. (−) منتول فرم اصلی منتول در طبیعت است که نسبت به سایر ایزومرهای منتول خاصیت خنک کنندگی بیشتری دارد [۳۰]. منتول همانند سایر ترپن الکل‌ها از قبیل سیترونلول، ژرانیول، میرسنول، نرول و نرولیدول در طول موج‌های بین ۲۹۰ الی ۳۲۰ نانومتر طیف جذب ندارد اما در طول موج‌های کمتر از ۲۹۰ نانومتر طیف جذبی داشته و در طول موج ۲۲۰ نانومتر حداکثر جذب را دارد [۳۱].

نتایج مطالعه Pramila و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که عصاره الکلی نعناع فلفلی دارای ترکیبات تانن و فلاونوئیدی است در حالی که فاقد ترکیبات گلیکوزیدی، ساپونین‌ها، مشتقات آنتراکوئینون و آلکالوئیدها بود [۳۲]. حدود ۴۰ نوع ترکیبات فنلی مانند اسید رزمارینیک، اسید سینامیک، اسید کافئیک، اسید سالویانولیک (Salvianolic acid) و گلوکوزیدهای فلاونوئیدی مانند اریوسیترین (Eriocitrin)، ناری‌روتین (Narirutin)، هسپریدین (Hesperidin)، ایزورویفولین (Isorhoifolin)، دیوزمین (Diosmin) و لوتئولین گلوکواورونید (Luteolin-glucouronide) از اندام هوایی نعناع فلفلی استخراج و شناسایی شده است [۳۳، ۱۱]. میزان ترکیبات فنلی در گیاه نعناع فلفلی حدود ۲/۸ الی ۱۷/۸ درصد و ترکیبات فلاونوئیدی بین ۰/۷۱ الی ۳/۸۶ درصد گزارش شده است [۳۶، ۳۵، ۳۴]. Atanassova و همکاران (۲۰۱۱) میزان فنل و فلاونوئید در گیاه نعناع فلفلی را به ترتیب ۴۵/۳ و ۲۵/۲ میلی‌گرم در ۱۰۰ گرم گیاه خشک گزارش کردند [۳۷]. Olennikov و Tankhaeva (۲۰۱۰) نشان دادند که عصاره الکلی نعناع فلفلی در طول موج‌های ۳ ± ۲۸۵ و ۲ ± ۳۲۶ نانومتر دارای حداکثر جذب نوری است که به ترتیب نشان‌دهنده وجود ترکیبات فلاونوئیدی و اسیدهای فنولی بود. آنها میزان ترکیبات فلاونوئیدی را ۳/۰۲ الی ۶/۳۲ درصد و میزان اسیدهای فنلی را ۲/۷ الی ۵/۵۲ درصد گزارش کردند [۳۸].

ترکیب اسیدهای چرب برگ نعناع فلفلی شامل اسید کاپریلیک (C8:0, 2 %)، اسید کاپریک (C10:0, 3.5 %)، اسید لوریک (C12:0, 8.5 %)، اسید میریستیک (C14:0, 7.7 %)، اسید پالمتیک (C16:0, 36.1 %)، اسید پالمتیلوئیک (C16:1, 8.5 %)، اسید استئاریک (C18:0, 6.1 %)، اسید اولئیک (C18:1, 1.2 %)، اسید لینولئیک (C18:2, 8.5 %)، اسید لینولنیک (C18:3, 28.8 %) و اسید آراشیدیک (C20:0, 2.4 %) می‌باشد [۴۰، ۳۹]. مطالعات متعدد نشان دادند که میزان عناصر معدنی در برگ‌های نعناع فلفلی به مراتب بیشتر از مقدار ویتامین‌ها است. عناصر معدنی در برگ‌های خشک نعناع فلفلی عبارتند از پتاسیم (۳۳ میلی‌گرم بر گرم)، کلسیم (۱۵/۳ میلی‌گرم بر گرم)، منیزیوم (۵/۸ میلی‌گرم بر گرم)، آهن (۲۳۹ میکروگرم بر گرم)، منگنز (۱۸۸ میکروگرم بر گرم)، روی (۵۱ میکروگرم بر گرم) و مس (۱۲ میکروگرم بر گرم) [۴۲، ۴۱].

بیوسنتز منتول و عوامل مؤثر بر آن

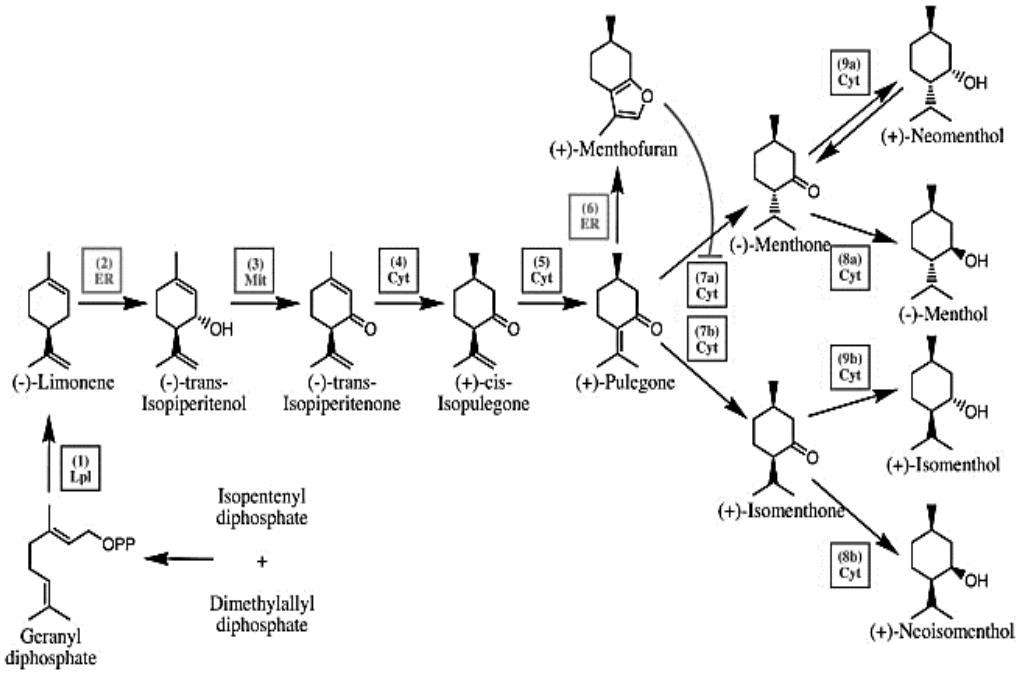
منتول در سلول‌های ترشحی نعناع فلفلی از ترکیبات ایزوپرن ۵ کربنه (C_5) با نام‌های ایزوپنتیل دی‌فسفات (IPP) یا دی‌متیل‌آلیل دی‌فسفات (DMAPP) مشتق می‌شود. در گیاهان، پیش ماده مورد نیاز برای سنتز این ترکیبات ۵ کربنی از مسیر موالونات در سیتوپلاسم یا مسیر متیل اریتریتول فسفات (MEP) در پلاستیدها فراهم می‌شود به طوری که با مختل شدن مسیر بیوسنتز IPP در سیتوپلاسم، این ماده کاملاً از مسیر متیل اریتریتول فسفات سنتز می‌شود. ترکیب دو، سه یا چهار مولکول IPP منجر به تولید ژرانیل دی‌فسفات (C_{10})، فارنسیل دی‌فسفات (C_{15}) و ژرانیل ژرانیل دی‌فسفات (C_{20}) می‌شود که این ترکیبات به ترتیب نقطه شروع بیوسنتز مونوترپن‌ها، سزکوئی‌ترپن‌ها و دی‌ترپن‌ها هستند [۴۳].

اولین مرحله در مسیر بیوسنتز منتول تبدیل ژرانیل دی فسفات به لیمونن توسط آنزیم لیمونن سینتاز است که این واکنش در لوکوپلاست‌ها انجام می‌شود. سپس لیمونن به شبکه

آندوپلاسمی منتقل شده و در آنجا توسط آنزیم لیمونن ۳-هیدروکسیلاز که یک سیتوکروم P450 هیدرولاسیونی است و مصرف یک مولکول NADPH و اکسیژن به ترانس ایزوپیپیریتنول تبدیل می‌شود (شکل شماره ۲).

ترانس ایزوپیپیریتنول به میتوکندری انتقال یافته و توسط آنزیم ترانس ایزوپیپیریتنول دهیدورژناز و احیای مولکول NAD^+ به ترانس ایزوپیپیریتنون تبدیل می‌شود. پیوند دوگانه در ایزوپیپیریتنون توسط آنزیم ایزوپیپیریتنون ردوکتاز و مصرف یک مولکول NADPH احیا شده و سیس ایزوپولگون ساخته می‌شود و در ادامه با ایزومراسیون سیس ایزوپولگون توسط آنزیم سیس ایزوپولگون ایزومراز، پولگون سنتز می‌شود. پولگون می‌تواند به شبکه آندوپلاسمی انتقال یافته و توسط آنزیم منتوفوران ردوکتاز که یک سیتوکروم P450 مونواکسیژنازی است و مصرف یک مولکول NADPH و اکسیژن به منتوفوران تبدیل شود یا اینکه در سیتوپلاسم توسط آنزیم پولگون ردوکتاز به منتون یا ایزومنتون تبدیل شود. در نهایت منتون توسط آنزیم منتون ردوکتاز و احیای یک مولکول $NADP^+$ به منتول یا نئومنتول تبدیل می‌شود. همچنین ایزومنتون نیز توسط آنزیم منتون ردوکتاز و احیای یک مولکول $NADP^+$ به ایزومنتول یا نئوایزومنتول تبدیل می‌شود [۴۴، ۱۴، ۱۲].

مشخص شده است که عملکرد اسانس نعناع فلفلی و اجزای آن در مناطق مختلف بسیار متنوع بوده و تحت تأثیر ژنتیک، فاکتورهای نموی، محیطی و زراعی قرار دارد [۴۴]. بیشترین میزان بیوسنتز مونوترپن‌ها در زمانی‌که برگ حداکثر رشد را دارد (۱۲ تا ۲۰ روز پس از ظهور برگ) اندازه‌گیری شده است [۱۲]. همچنین ترکیب اسانس نعناع یا درصد اجزای تشکیل‌دهنده آن از زمان ظهور تا بلوغ برگ تغییر می‌کند. میزان منتون از زمان ظهور برگ به شدت افزایش می‌یابد و ۱۵ روز پس از ظهور برگ به حداکثر می‌رسد و سپس تا روز پنجاه و پنجم پس از ظهور برگ میزان آن کاهش می‌یابد و از آن به بعد ثابت می‌ماند [۲۱، ۱۴]. میزان لیمونن از زمان ظهور برگ افزایش یافته و حدوداً در روز دهم به حداکثر می‌رسد و سپس

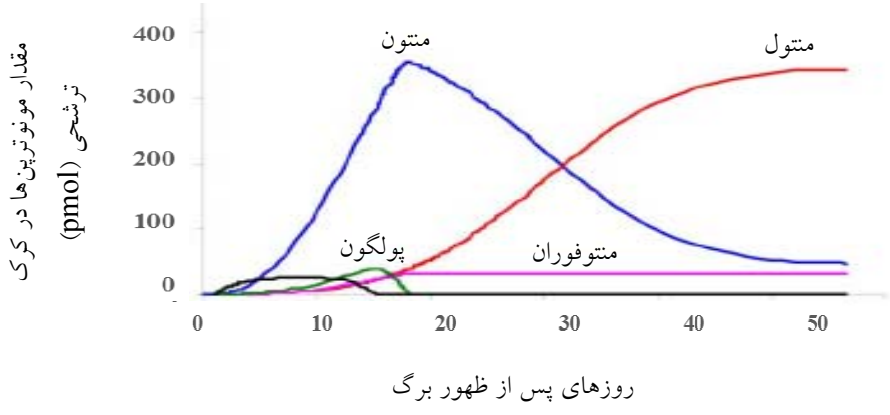


شکل شماره ۲ – مسیر بیوسنتز منتول. ER: شبکه آندوپلاسمی، Mit: میتوکندری، Cyt: سیتوپلاسم

کاهش یافته به طوری که در حدود روز پانزدهم به حداقل می‌رسد. میزان پولگون هم با شیب کمتری از زمان ظهور برگ افزایش می‌یابد و حدوداً ۱۵ روز پس از ظهور برگ به حداکثر رسیده و سپس تا زمان بلوغ برگ کاهش می‌یابد. میزان منتوفوران از حدود روز دهم پس از ظهور برگ، شروع به افزایش یافته و از روز بیستم به بعد تا انتهای رشد برگ ثابت می‌ماند [۴۵]. با توجه به نمودار مدل شده کامپیوتری و نمودار اندازه‌گیری میزان اسانس برگ از زمان ظهور برگ تا ۶۰ روز بعد، مشخص شد که افزایش منتول از یک نمودار سیگموئیدی تبعیت می‌کند به طوری که از روز دهم تا حدوداً روز هجدهم با نرخ ثابتی افزایش یافته و از روز هجدهم به بعد تا حدود روز ۴۰ با نرخ رشد بیشتری افزایش می‌یابد و از آن به بعد میزان آن ثابت باقی می‌ماند. همچنین بیشترین میزان بیوسنتز منتول حدوداً ۳۰ روز بعد از حداکثر تولید منتون اتفاق می‌افتد (شکل شماره ۳) [۴۴، ۱۴].

عملکرد اسانس نعناع فلفلی تحت تأثیر تعداد و اندازه کرک‌های ترشحی و سرعت بیوسنتز مونوترپن‌ها قرار دارد. مشخص شده است که مراحل نموی کرک‌های ترشحی تحت شرایط محیطی متفاوت یکسان است و عملکرد اسانس همبستگی بالایی با اندازه و تعداد کرک‌های ترشحی دارد [۴۴، ۱۴]. همچنین آزمایشات انجام شده با ^{14}C و آنالیز رادیو گاز کروماتوگرافی نشان داد که سرعت بیوسنتز مونوترپن‌ها مهم مهم‌ترین فاکتور در کنترل میزان مونوترپن‌های برگ است و مطالعات اخیر مشخص کرد میزان رونویسی از ژن‌های مرتبط با مسیر بیوسنتز مونوترپن‌ها و میزان فعالیت آنزیم‌های مسئول در این مسیر همبستگی بالایی با سرعت بیوسنتز مونوترپن‌ها دارد [۴۵، ۴۴، ۱۲]. شرایط محیطی بر عملکرد اسانس تاثیر گذار است و مطالعات نشان دادند، تحت تأثیر انواع تنش‌ها محیطی از قبیل کاهش ۵۰ درصدی آب و کود، شدت نور پایین و دمای شبانه بالا عملکرد اسانس نعناع فلفلی کاهش می‌یابد. گزارش شده است که با کاهش نور از ۸۵۰ به ۳۰۰ میکرومول بر ثانیه در مترمربع، عملکرد اسانس در هر برگ بالغ از ۱۱۶۰ تا ۱۲۷۰ به ۴۸۰ تا ۶۳۰ میکروگرم کاهش یافت که حدوداً کاهش ۵۰ درصدی داشت [۱۴].

اقتصادی‌ترین کیفیت اسانس نعناع فلفلی تحت شرایط روزهای گرم و شب‌های سرد حاصل می‌شود. تحت تنش‌های محیطی میزان پولگون و منتوفوران افزایش می‌یابند. به طوری‌که تحت شرایط کاهش نور و افزایش دمای شبانه حداکثر میزان پولگون در هجدهمین روز ظهور برگ با میزان ۷۰ پیکومول در هر کرک ترشحی اندازه‌گیری شد [۴۶، ۱۴]. ترکیب اجزای اسانس در شرایط نامساعد محیطی با الگوی بیان ژن آنزیم‌های بیوسنتز مونوترپن‌ها همبستگی دارد. میزان بیان ژن و غلظت آنزیم‌های ایزوپیپریتنون دهیدروژناز، پولگون ردوکتاز، منتوفوران سینتاز و منتول-منتون ردوکتاز تأثیر معنی‌داری بر ترکیب اجزای اسانس دارند در حالی که بر



شکل شماره ۳- تغییرات میزان اجزای تشکیل‌دهنده اسانس نعناع فلفلی با افزایش سن برگ [۱۴]

عملکرد اسانس تأثیر قابل توجهی ندارند. تحت تنش‌های محیطی علاوه بر الگوی بیان ژن، عوامل دیگری نیز بر ترکیب اسانس تأثیرگذار می‌باشند. ثابت شده است که بیان ژن منتوفوران سینتاز و غلظت منتوفوران در شرایط نامساعد محیطی افزایش می‌یابد و غلظت‌های بالای منتوفوران اثر بازدارنده رقابتی بر آنزیم منتول-منتون ردوکتاز داشته و با ممانعت از بیوسنتز منتون موجب کاهش میزان منتون و منتول می‌شود [۴۷، ۴۴]. همچنین گزارش شده است که درجه حرارت بالای محیط بر آنزیم منتون ردوکتاز تأثیر منفی داشته و موجب تجمع منتون و ممانعت از تبدیل آن به منتول می‌شود [۴۸].

خصوصیات فارماکولوژیکی و درمانی

نعناع فلفلی به عنوان قابض، ضد عفونی‌کننده، بادشکن، کرم‌زدا، معرق، مسکن، ضد تهوع و ضد خارش کاربرد دارد [۱۱]. این گیاه از دوران گذشته برای درمان انواع ناراحتی‌های گوارشی مانند کولیک نوزادان، نفخ، اسهال، سوء هاضمه، خستگی صبحگاهی، گرفتگی عضلات، تهوع و استفراغ استفاده می‌شده است. گیاه نعناع فلفلی برای درمان سندروم روده تحریک‌پذیر، بیماری کرون، کولیت زخمی، اختلالات دستگاه صفراوی و ناراحتی‌های کبدی، دردهای قاعدگی، سردرد، میگرن و آبله مرغان مؤثر است. اسپری اسانس نعناع فلفلی در بینی برای احتقان تنفسی استفاده می‌شود. چای نعناع فلفلی برای درمان سرفه، برونشیت و التهابات مخاط دهان و گلو مؤثر است. همچنین اسانس نعناع فلفلی برای درمان بیماری‌های ریوی مانند سل کاربرد دارد [۵۱-۴۹].

عصاره این گیاه دارای خاصیت محافظت‌کنندگی در برابر تشعشات رادیواکتیو، آنتی‌اکسیدانی، ضد سرطان، ضد انعقاد، ضد اسپاسم، ضد آلرژی، ضد درد و آنتی آندروژنی دارد [۵۴، ۵۳، ۵۲، ۴۹]. عصاره این گیاه می‌تواند برای کاهش سمیت آرسنیک، کاهش میزان قند، کلسترول، LDL، تری گلیسیرید، اسید اوریک، نسبت کلسترول و LDL به HDL و کاهش بوی بد ترکیبات گوگردی در بخش مراقبت‌های ویژه استفاده شود [۵۸-۵۵].

دمنوش برگ‌های نعناع فلفلی برای درمان سوء هاضمه در کشور آلمان تجویز می‌شود. همچنین خوردن برگ‌های نعناع فلفلی به عنوان روشی برای درمان ناراحتی‌های بخش‌های فوقانی دستگاه گوارش، مجاری صفراوی و کیسه صفرا، مورد تأیید کمیسیون E در کشور آلمان است. مصرف داخلی اسانس نعناع فلفلی برای درمان اسپاسم بخش‌های فوقانی دستگاه گوارش، مجاری صفراوی، سندرم روده تحریک‌پذیر، عفونت‌های مجاری تنفسی و التهاب مخاط دهان تأیید شده است. علاوه بر این تأثیر استعمال موضعی اسانس نعناع فلفلی برای درمان دردهای ماهیچه‌ای و عصبی اثبات شده است [۲].

اسانس نعناع فلفلی (۰/۲ میلی‌لیتر در ۲۵ میلی‌لیتر آب) از طریق کاهش اسپاسم عصب معده، موجب تخلیه سریع معده بخصوص در مراحل اولیه عمل هضم می‌شود. همچنین اسانس نعناع فلفلی موجب تأخیر انتقال مواد غذایی از روده کوچک می‌شود [۵۹، ۲]. نتایج مطالعات نشان دادند که اسپاسم عضلانی دردناک در بیمارانی که تحت آندوسکوپی بخش‌های فوقانی و تحتانی دستگاه گوارش بودند با مصرف اسانس نعناع فلفلی کاهش یافته و علاوه بر این مدت زمان انقباض حلقه‌ها در آنتروم معده (Gastric antrum) کمتر شد [۶۰]. همچنین تزریق محلول ۰/۸ درصد اسانس نعناع فلفلی به روده بزرگ موجب کاهش اسپاسم عضلات صاف در بیماران تحت کلونوسکوپی شد [۵۹]. اسانس نعناع فلفلی و منتول دارای فعالیت بازداری کانال کلسیم هستند و با جلوگیری از ورود کلسیم موجب کاهش اسپاسم عضلانی می‌شوند [۵۰]. دردهای شکمی و سوء هاضمه به راحتی با مصرف برگ‌ها یا اسانس نعناع فلفلی درمان می‌شود. گزارش شده است که مصرف برگ‌های نعناع فلفلی (۱۰۰ میلی‌گرم) در ترکیب با سایر گیاهان دارویی مانند زیره سیاه، رازیانه و جنتیانا موجب بهبود علائم حاد و مزمن سوء هاضمه بیماران می‌شود [۶۲]. همچنین ثابت شده است که ترکیب اسانس نعناع فلفلی (۹۰ و ۳۶ میلی‌گرم) با اسانس زیره سیاه (۵۰ و ۲۰ میلی‌گرم) موجب کاهش شدت و دوره درد در بیمارانی با مشکل سوء هاضمه می‌شود [۶۳]. خوردن اسانس نعناع فلفلی در بیماران دچار

سوء هاضمه، اثر ضد اسپاسم بر مری، بخش‌های انتهایی معده و دوازدهه دارد و همچنین پیشنهاد شده است که کاهش حالت تهوع و استفراغ در بیماران دچار سوء هاضمه، ممکن است به دلیل اثر منتول بر گیرنده‌های 5-HT 3 باشد [۶۴].

سندرم روده تحریک‌پذیر یک بیماری مزمن مربوط به عملکرد روده است که دارای علائمی از قبیل اسهال، یبوست، تغییر عادات روده همراه با درد و ناراحتی، نفخ، احساس شدید دفع و دفع ناقص است. این بیماری در ۹ تا ۲۳ درصد از افراد جامعه شیوع دارد [۳۳]. مطالعات متعددی نشان دادند که اسانس نعناع فلفلی در بهبود علائم سندرم روده تحریک‌پذیر در کودکان و بزرگسالان مؤثر است. البته اثربخشی این گیاه در کاهش علائم سندرم روده تحریک‌پذیر خصوصاً برای نفخ و درد شکم، خفیف بوده است. نتایج یک مطالعه متاآنالیز نشان داد که اسانس نعناع فلفلی در مقایسه با گروه دارونما اثر معنی‌داری در بهبود علائم سندرم روده تحریک‌پذیر داشت. به طوری که ۷۹ درصد از بیماران درمان شده با اسانس نعناع فلفلی درد شکمی و ۸۳ درصد نفخ کمتری داشتند [۶۵].

منتول گیرنده‌های سرما در بخش‌های بالایی ریه را تحریک کرده و موجب مهار رفلاکس تنفسی و جلوگیری از فعالیت عضلات تنفسی در این بخش ریه می‌شود [۵۰]. Eccles و همکاران (۱۹۸۸) دریافتند که منتول اثر درمانی بر عصب بویایی در انتهای بینی دارد به طوری که استنشاق منتول موجب تقویت حس بویایی در افراد شد. البته سایر ایزومرهای منتول (ایزومنتول و نئومنتول) چنین تأثیری نداشتند [۶۶]. مصرف ۱۱ میلی‌گرم منتول تأثیری بر کاهش گرفتگی بینی در طول دوره سرماخوردگی نداشت اما به طور محسوس قدرت بویایی افراد را افزایش داد. بیان شده است که منتول از طریق تحریک عصب پالاتین و عصب حسی در مخاط انتهایی بینی بر حس بویایی افراد تأثیر می‌گذارد [۲].

کاربرد اسانس نعناع فلفلی روی پوست پیشانی اثر ضد دردی داشته و موجب کاهش سردرد می‌شود. اطلاعات جمع جمع‌آوری شده توسط Miki و همکاران (۱۹۹۷) نشان دادند که پس از استنشاق اسانس نعناع فلفلی در مردان جوان و سالم به طور معنی‌داری امواج آلفا افزایش یافته و در مقابل امواج بتا کاهش یافتند و آنها بیان کردند این تغییرات نشان‌دهنده افزایش فعالیت ماده سفید مغزی است [۶۷]. همچنین نتایج آزمایش مقایسه اثربخشی اسانس نعناع فلفلی و استامینوفن در کاهش سردرد نشان داد که محلول ۱۰ درصد اسانس نعناع فلفلی پس از ۱۵ دقیقه موجب کاهش شدت سردرد شد و اثربخشی آن تفاوت معنی‌داری با استامینوفن نداشت [۶۵].

منتول در غلظت‌های پایین اثر خنک‌کنندگی روی پوست یا سطوح مخاطی دارد در حالیکه در غلظت‌هایی بین ۲ تا ۵ درصد موجب سوزش و بی حسی موضعی می‌شود و در غلظت‌های بین ۵ تا ۱۰ درصد موجب یک احساس سوزش شدید (احتمالاً از طریق تحریک عصبی) می‌گردد [۶۸]. منتول از طریق فعال کردن کانال‌های TRPM8 که یک گیرنده اصلی در شناسایی محرک‌های سرما در نورون‌های عصبی است، حس خنکی را ایجاد می‌کند [۷۱-۶۹]. پروتئین‌های TRPM (Transient receptor potential melastatin) بخش از خانواده بزرگ TRP بوده که دارای هشت عضو (TRPM1-TRPM8) است و در فرآیندهای مختلف سلول از قبیل حس دما، اکسیداسیون و هموستاز یون نقش دارند [۷۰]. TRPM8 یک هدف درمانی برای بهبود دردهای مرتبط به سرما، دردهای مزمن و میگرن است [۷۴، ۷۳]. این گیرنده عصبی علاوه بر سرما و منتول به ولتاژ و فسفاتیدیل اینوزیتول – ۴، ۵- بی فسفات نیز حساس است، بنابراین حساسیت کانال از طریق تعامل این چهار عامل تعیین می‌شود و پیشنهاد شده است که TRPM8 یک سنسور زیستی چندمنظوره است که می‌تواند چندین محرک شیمیایی و فیزیکی را به سیگنالینگ سلولی ادغام کند [۷۶، ۷۵، ۷۲].

چندین مکانیسم برای اثر ضد دردی و ضد التهابی منتول پیشنهاد شده است. برخی مطالعات نشان دادند که منتول از طریق فعال کردن کانال‌های TRPM8 اثرات ضد دردی و ضد التهابی را اعمال می‌کند. استفاده از منتول در موش‌های دارای نقص در TRPM8 تأثیر کمتری در کاهش دردهای عصبی ناشی از فرمالین داشت [۷۷]. منتول در غلظت‌های بالا اثرات بازدارنده بر کانال‌های TRPA1 (Transient receptor potential ankyrin) در موش دارد اما بر کانال‌های TRPA1 در انسان اثر ندارد [۷۹، ۷۸]. بر

این اساس پیشنهاد شده است که اثر ضد دردی منتول در موش‌ها مربوط به بازداری کانال‌های TRPM8 و اثرات ضد التهابی آن مربوط به بازداری کانال TRPA1 است. برخی مطالعات نیز نشان دادند که مکانیسم اثر ضد دردی منتول مستقل از گیرنده‌های TRP است. ثابت شده است که در برخی موارد منتول از طریق بازداری کانال‌های یونی کلسیم وابسته به ولتاژ تأثیر ضد دردی دارد [۸۰]. همچنین منتول به عنوان فعال کننده گیرنده‌های گاما آمینو بوتریک اسید شناخته شده است که ممکن است باعث مهار غشایی شود [۸۲، ۸۱]. علاوه بر این گزارش شده است منتول از طریق غیر فعال کردن کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ در نورون‌های عصبی، اثرات ضد دردی را اعمال می‌کند [۸۳]. از طرفی مشخص شده است که منتول بازدارنده گیرنده‌های نیکوتینیک استیل کولین و کانال‌های یونی سروتونین است که این پروتئین‌ها در انتقال سیگنال درد مشارکت دارند [۸۵، ۸۴]. گزارش‌های متعددی در مورد تأثیر اسانس و عصاره نعناع فلفلی در کاهش دردهای آرتریتی وجود دارد [۸۶، ۶]. سینوویوسیت‌های فیبروبلاست مانند (FLS (Fibroblast-like synoviocytes)) در پوشش‌های انتیمال سینوویال (Synovial intimal lining) نقش مهمی در تولید سیتوکینین‌ها دارند. سیتوکینین‌ها به بقای پروتئازها و تداوم التهاب و درنهایت تخریب غضروف در مفاصل منجر می‌شوند [۸۷]. اسید کینورنیک که یکی از فراورده‌های متابولیسم طبیعی اسید آمینه تریپتوفان است، مانع از تکثیر سینوویوسیت‌های فیبروبلاست مانند می‌شود. مطالعات نشان دادند که این ماده خاصیت ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و ضد دردی در بیماری‌های آرتریت دارد [۸۹، ۸۸]. نتایج مطالعه‌ای مشخص کرد که میزان اسید کینورنیک در برگ‌های نعناع فلفلی (۳/۸ میکروگرم بر گرم وزن خشک) بیشتر از سایر گیاهان مورد بررسی بود [۹۰] همچنین نتایج مطالعات مختلف نشان دادند که گیرنده‌های TRPM8، TPRV1 و TPRV4 در فیبروبلاست‌های سینوویال بیماران دارای روماتوئید آرتریت وجود دارد. گزارش شده است منتول از طریق تحریک کانال‌های TPR و افزایش جریان کلیسم درون سلولی، تولید رادیکال‌های آزاد و دپلیمریزاسیون غشاء میتوکندری موجب مرگ سلول‌های سینوویوسیت‌ها در موش می‌شود و بدین ترتیب موجب کاهش التهاب و درد در بیماری‌های آرتریتی می‌شود [۹۴-۹۳].

استفاده از نعناع فلفلی موجب افزایش معنی‌دار عملکرد ورزشکاران می‌شود. کاربرد عطر نعناع فلفلی در انسان موجب بالا بردن آستانه تحمل درد شده و بر میزان حجم کار فیزیکی، تلاش و اضطراب تأثیرگذار است [۹۵]. در یک مطالعه تأثیر اسانس نعناع فلفلی بر عملکرد ورزشکاران در ۱۵ دقیقه تست تردمیل بررسی شد. مشخص شد که میزان کار انجام شده و نتایج تست خود ارزیابی در گروه نعناع فلفلی به طور معنی‌داری بهبود یافته بود [۹۶]. در مطالعه‌ای دیگر تأثیر اسانس نعناع فلفلی بر درد عضلانی ساق پا و میزان لاکتات خون در تست ورزش دو ۴۰۰ متر بررسی شد. نتایج نشان دادند خوردن اسانس نعناع فلفلی یک ساعت قبل از انجام تست ورزش موجب کاهش میزان لاکتات خون شد اما تأثیری بر کاهش درد عضلانی ساق پا نداشت [۹۷]. برخی مطالعات نیز نشان داده‌اند که استنشاق یا خوردن اسانس نعناع فلفلی موجب تقویت عملکرد شناختی می‌شود [۹۸]. همچنین ثابت شده است که حجم هوای عبوری از حفره‌های بینی پس از استنشاق اسانس نعناع فلفلی افزایش یافته و اکسیژن بیشتری در دسترس مغز قرار می‌گیرد و بدین ترتیب عملکرد فیزیکی بهبود می‌یابد [۹۹]. Meamarbashi and Rajabi (۲۰۱۳) نشان دادند نوشیدن روزانه ۵۰۰ میلی‌لیتر آب دارای ۰/۰۵ میلی‌لیتر اسانس نعناع فلفلی به مدت ۱۰ روز موجب بهبود عملکرد ورزشی مردان جوان (۲۶ ساله) شد. این محققین نتیجه‌گیری کردند که نعناع فلفلی از طریق کاهش اسپاسم عضلات صاف تنفسی و افزایش میزان تنفس، کاهش میزان لاکتات خون، تنظیم فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، بهبود ضربان قلب، افزایش متابولیسم کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها و انرژی در دسترس، موجب بهبود عملکرد ورزشی شد [۱۰۰].

میزان مصرف و سمیت اسانس نعناع فلفلی

آزمایش‌های حیوانی نشان دادند که مصرف عصاره برگ نعناع فلفلی به مقدار ۴ گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها هیچ

اثر سمیتی ندارد [۱۰۱]. مطالعات بیشتر نشان دادند که مصرف چای نعناع فلفلی به میزان ۲۰ گرم در لیتر طی یک دوره ۳۰ روزه، موجب کاهش سطح آهن و فریتین خون شد [۱۰۲]. پولگون و منتول ترکیبات سمی قوی در اسانس نعناع فلفلی هستند [۱۱]. طبق فارماکوپه آمریکا LD_{50} خوراکی اسانس نعناع فلفلی پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت به ترتیب ۴۴۴۱ و ۲۴۲۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن موش است. همچنین یک مطالعه کوتاه مدت ثابت کرد که مصرف روزانه ۴۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم اسانس نعناع فلفلی و ۵۰ و ۱۶۰ میلی‌گرم پولگون به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش موجب اختلالات مغزی شد [۲۵].

دامنه دوز درمانی مطالعه شده برای سندروم روده تحریک پذیر، مصرف روزانه سه بار از کپسول‌های حاوی ۰/۲ تا ۰/۴ میلی‌لیتر اسانس نعناع فلفلی است. طبق یک مطالعه بالینی، میزان دوز مصرف برای کودکانی با وزن کمتر از ۴۵ کیلوگرم، روزانه سه بار مصرف ۰/۱ میلی‌لیتر اسانس نعناع فلفلی است. همچنین دوز مصرفی برای رفع مشکل سوء هاضمه شامل ۹۰ میلی‌گرم اسانس نعناع فلفلی در ترکیب با ۵۰ میلی‌گرم اسانس زیره سیاه است [۶۵]. البته آژانس سلامت اروپا مصرف اسانس نعناع فلفلی را برای کودکان زیر ۲ سال منع کرده است [۱۰۳]. اسانس نعناع فلفلی اثرات جانبی کمی دارد اما می‌تواند باعث سوزش سردل یا سوزش پریانیال شود. بیماران مبتلا به انسداد مجاری صفراوی، التهاب کیسه صفرا و آسیب‌های شدید کبدی باید از مصرف اسانس نعناع فلفلی اجتناب کنند و همچنین در بیماران مبتلا به ریفلاکس GI، فتق هیاتال و سنگ کلیه باید با احتیاط مصرف شود [۱۱، ۲]. افراد مبتلا به آکلریدریا (کمبود ترشح اسید معده) باید اسانس نعناع فلفلی را داخل کپسول‌های پوشش دار استفاده کنند [۱۱]. منتول در کودکان تازه متولد شده می‌تواند باعث زردی شود که در برخی موارد مربوط به کمبود آنزیم گلوکوز ۶- فسفاتاز دهیدروژناز است [۱۰۴].

اهمیت اقتصادی و داروهای موجود در بازار

تولید جهانی اسانس نعناع، سالانه بین ۳۲۰۰۰ تا ۳۶۰۰۰ تن است. ایالت متحده آمریکا بزرگ‌ترین تولید کننده و مصرف کننده اسانس نعناع فلفلی (۲۶۰۰ تن در سال ۲۰۱۷) است. کشور ژاپن و اروپا به ترتیب دومین و سومین مصرف‌کننده اسانس نعناع فلفلی هستند. عملکرد اسانس نعناع فلفلی ۳۰ الی ۶۰ کیلوگرم در هکتار است و قیمت هر کیلوگرم اسانس نعناع فلفلی بین ۱۵ تا ۴۵ دلار است. بنابراین تجارت جهانی اسانس نعناع فلفلی، سالانه حدود یک میلیارد دلار برآورد می‌شود [۱۰۷، ۱۰۶، ۱۰۵، ۳۳]. نعناع فلفلی بیشتر به عنوان طعم‌دهنده در خمیردندان‌ها و دهان‌شویه‌ها، آدامس، نوشیدنی‌ها و محصولات دارویی استفاده می‌شود. البته مصرف چای نعناع فلفلی به عنوان یک ماده غذایی طبیعی نیز رو به افزایش است [۱۰۵]. همچنین داروهای متعددی از نعناع فلفلی به صورت انواع قرص، کپسول، پودر، قطره، شربت، ژل و کرم وارد بازار شده است که برخی از آنها در جدول شماره ۱ ارایه شده‌اند.

جدول شماره ۱ – برخی داروهای گیاهی ساخته شده از نعناع فلفلی در ایران

نام محصول	شکل دارویی	شرکت	اثرات درمانی
آلتادین	قرص	دینه	درمان التهاب‌های مخاط گلو و دهان
پلانتاژل	گرانول	دینه	درمان اسهال‌های ساده
کارامین	پودر	گل دارو	درمان اختلال‌های هضم همراه نفخ
گریپ میکسچر	شربت	مینو	درمان دل درد نوزادان و اختلالات گوارشی در کودکان
ماسومنت	قرص	ابن ماسویه	درمان التهاب گلو در سرماخوردگی‌ها و سرفه
بی بی سد	شربت	گل دارو	آرامبخش و خواب‌آور نوزادان و کودکان
گل ایچ	لوسیون	گل دارو	برطرف‌کننده خارش و سوزش همراه با التهاب پوست

ادامه جدول شماره ۱-

نام محصول	شکل دارویی	شرکت	اثرات درمانی
کلدراب	کرم	گل دارو	تسکین سرفه و ضد درد موضعی
استاپ اسنورینگ	محلول	گل دارو	برطرف‌کننده خروپوف
فیتوگریپ	شربت	گل دارو	درمان سرماخوردگی، تسکین‌دهنده سرفه و تقویت نیروی ایمنی بدن
کربوگل	کپسول	گل دارو	ضد نفخ
ریپل گل	کرم	گل دارو	دافع حشرات
گاسترولان	قطره	گل دارو	ضد نفخ و ضد اسپاسم دستگاه گوارش
نوروژیک منتوله	اسپری	گل دارو	تسکین‌دهنده دردهای عصبی
آیبروگل	محلول	گل دارو	برطرف‌کننده سندرم روده تحریک‌پذیر
ب ب کلد	پماد	گل دارو	طرف‌کننده علائم سرماخوردگی و گرفتگی بینی کودکان
کاروین	قطره	نوش داروی البرز	
پین مکس	قطره	یاس دارو	داروی موضعی ضد میکرن
اسکین پروتکتان	پماد	جابربن حیان	آنتی بیوتیک، ضد قارچ
کلازینتول	پماد	سبحان دارو	تسکین درد، خارش و ناراحتی‌های ناشی از التهاب پوست
میگراستیک	قلم	ریحان نقش جهان	بهبود سردردهای میگرنی
منتودیک	پماد	کاسپین تامین	ضد درد موضعی
منتاژین	قرص	ابن ماسویه	درمان اختلالات گوارشی
کلپرمین	کپسول	Tillotts Pharma AG	درمان سندرم روده تحریک‌پذیر

نتیجه‌گیری

نعناع فلفلی یک منبع طبیعی و مقرون به صرفه برای منتول است که در صنایع مختلف غذایی، دارویی و آرایشی و بهداشتی کاربرد فراوانی دارد. نعناع فلفلی بومی ایران نیست و از این‌رو در طب ایرانی جایگاهی برای آن تعریف نشده است اما نتایج مطالعات فاماکولوژی و بالینی اثرات متعدد درمانی را برای اسانس و عصاره این گیاه اثبات کرده‌اند. مهم‌ترین ترکیبات فیتوشیمیایی نعناع فلفلی در اسانس آن است که ارزش آن به میزان منتول، منتون، پولگون و منتوفوران بستگی دارد. اسانس گیاه دارویی نعناع فلفلی دارای ترکیبات متنوعی است که کمیت و کیفیت آن به شدت تحت تأثیر عوامل محیطی و زراعی می‌باشد. اگرچه بیشتر داروهای تولید شده از نعناع فلفلی در ایران برای درمان ناراحتی‌های گوارشی، التهابات پوستی، سردردها، سرفه و التهابات گلو می‌باشد، اما مطالعات اخیر نشان دادند که نعناع فلفلی در بهبود بیماری‌های آرتریتی نیز مؤثر است و برخی شرکت‌های داروسازی، محصولاتی را جهت کاهش دردهای آرتریتی به بازار مصرف معرفی کرده‌اند.

منابع

1. McKay DL and Blumberg JB. A Review of the Bioactivity and Potential Health Benefits of Peppermint Tea (*Mentha piperita* L.). *Phytother. Res*. 2006; 20: 619 - 633.

2. Sun Z, Wang H, Wang J, Zhou L and Yang P. Chemical Composition and Anti-Inflammatory, Cytotoxic and Antioxidant Activities of Essential Oil from Leaves of *Mentha piperita* Grown in China. *Plos One*. 2014; 9 (12): 1- 15.

3. Keifer MDD, Ulbricht C, Rae Abrams PT, Ethan Basch PD, Giese MDN, Giles MSM and et al. Peppermint (*Mentha piperita*): An evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *J. Herb. Pharmacother*. 2007; 7: 91-143.

4. Tyler VE, Brady LR and Robbers JE. Pharmacognosy. Lea Febiger. Philadelphia. Pa. USA. 1988, pp: 27-32.

5. Foster S. Peppermint: *Mentha piperita*. American Botanical Council-Botanical Series. USA. 1996, pp: 14-17.

6. Adel M, Abedian Amiri A, Zorriehzahra J, Nematolahi A and Esteban MA. Effects of dietary peppermint (*Mentha piperita*) on growth performance, chemical body composition and hematological and immune parameters of fry Caspian white fish (*Rutilus frisii kutum*). *Fish Shellfish Immunol*. 2015; 45 (2): 841-847.

7. Rakover Y, Ben-Arye E and Goldstein LH. The treatment of respiratory aliments with essential oils of some aromatic medicinal plants. *Harefuah* 2008; 147: 783-788.

8. Hay R and Waterman PG. Volatile Oil Crops: Their Biology, Biochemistry and Production. Wiley-Blackwell. Longman. England. 1995, pp: 3-5.

9. Sustrikova A and Salamon I. Essential oil of peppermint (*Mentha piperita* L.) from fields in Eastern Slovakia. *HORT. SCI. (PRAGUE)*. 2004; 31 (1): 31 - 36.

10. Omidbeigi R. An Approach to the Production and Processing of Medicinal Plants. Vol.2. Tararahen-e-Nashr Publication. Iran. 2005, pp: 171.

11. Rita P and Animesh DK. An updated overview on peppermint (*Mentha piperita* L.). *IRJP*. 2011; 2 (8): 1- 10.

12. Croteau RB, Ringer KL, Davis EM and Wildung MR. (−)-Menthol biosynthesis and molecular genetics. *Naturwissenschaften*. 2005; 92: 562 - 577.

13. Turner GW, Gershenzon J and Croteau RB. Development of Peltate Glandular Trichomes of Peppermint. *Plant Physio*. 2000; 124: 665- 679.

14. Rios-Estepa R, Turner GW, Lee JM, Croteau RB and Lange BM. A systems biology approach identifies the biochemical mechanisms regulating monoterpenoid essential oil composition in peppermint. *PNAS*. 2008; 105 (8): 2818 - 2823.

15. Lawrence BM. Mint: The Genus Mentha. CRC Press. Taylor & Francis Group. USA. New York. 2006, pp: 42-46.

16. WHO. *Mentha piperita* folium. Herbal Monograph Scribd. available at www.scribd.com/.../Mentha-piperita-folium-WHOHerbal-Monograph, accessed on 20th July, 2011.

17. Askary M, Talebi SM, Amini F and Bangan AB. Effects of stress on foliar trichomes plasticity in *Mentha piperita*. *Nusantara Biosci*. 2016; 8 (1): 32-38.

18. McCaskill D, Gershenzon J and Croteau R. Morphology and monoterpene biosynthetic capabilities of secretory cell clusters isolated from glandular trichomes of peppermint (*Mentha piperita* L.). *Planta* 1992; 187: 445-454.

19. Gershenzon J, McCaskill D, Rajaonarivony JIM, Mihaliak C, Karp F and Croteau R. Isolation of Secretory Cells from Plant Glandular Trichomes and Their Use in Biosynthetic Studies of

Monoterpenes and Other Gland Products. *Anal. Biochem*. 1992; 200: 130-138.

20. Sharma Si, Sangwan NS and Sangwan RS. Developmental process of essential oil glandular trichome collapsing in menthol mint. *Curr. Sci*. 2003; 84 (4): 544- 550.

21. Turner GW, Gershenzon J and Croteau RB. Distribution of Peltate Glandular Trichomes on Developing Leaves of Peppermint. *Plant Physio*. 2000; 124: 655- 663.

22. Hefendehl FW. Beobachtungen uber die Veranderung der Zusammensetzung des atherisches Ols in isolierten, Welkenden Blattern von *Mentha piperita*. *Planta* 1964; 62: 321 - 331.

23. Nair B. Final report on the safety assessment of *Mentha Piperita* (Peppermint) Oil, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Extract, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf, and *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Water. *Int. J. Toxicol*. 2001; 20 (3): 61-73.

24. Alankar S. A review on peppermint oil. *AJPCR*. 2009; 2 (2): 27-33.

25. USP37 - NF32. U.S. Pharmacopeia National Formulary. United States Pharmacopeial. USA. 2014, pp: 6787.

26. Mucciarelli M, Camusso W, Bertea CM, Bossi S and Maffei M. Effect of (+)-pulegon and other oil components of *Mentha piperita* on cucumber respiration. *Phytochem*. 2001; 57: 91-98.

27. Herro E and Jacob SE. *Mentha piperita* (Peppermint). *Dermatitis* 2010; 21 (6): 327 - 329.

28. Sell CS. The Chemistry of Fragrances from Perfumer to Consumer 2nd Edition. RSC publishing. UK. 2006, pp: 72-80.

29. Subhash K, Bhavesh B and Hemang V. Analytical Method Development and Validation of Menthol and Methyl Salicylate Content in Topical Cream and Gel by Gas Chromatography. *J. Chromatogr. Sep. Tech.* 2017; 8 (6): 1- 4.

30. Kamatou GPP, Vermaak I, Viljoen AM and Lawrence BM. Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochem*. 2013; 96: 15 – 25.

31. Belsito D, Bickers D, Bruze M, Calow P, Greim H, Hanifin JM, Rogers AG, Saurat JH, Sipes IG and Tagami H. Toxicologic and dermatologic assessment of cyclic and non-cyclic terpene alcohols when used as fragrance ingredients. *FCT*. 2008; 46: S1 - S71.

32. Pramila DM, Xavier R, Marimuthu K, Kathiresan S, Khoo ML, Senthilkumar M, Sathya K and Sreeramanan S. Phytochemical analysis and antimicrobial potential of methanolic leaf extract of peppermint (*Mentha piperita*: Lamiaceae). *J. Med. Plants Res*. 2012; 6 (2): 331-335.

33. Loolaie M, Moasefi N, Rasouli H and Adibi H. Peppermint and Its Functionality: A Review. *Archives of Clinical Microbiol*. 2017; 8 (4): 54.

34. Guedon DJ and Pasquier BP. Analysis and Distribution of Flavonoid Glycosides and Rosmarinic Acid in 40 *Mentha piperita* Clones. *J. Agric. Food Chem*. 1994; 42: 679-684.

35. Areias FM, Valentão P, Andrade PB, Ferreres F and Seabra RM. Phenolic fingerprint of peppermint leaves. *Food Chem*. 2001; 73: 307 - 311.

36. Fecka I and Turek S. Determination of water-solubile polyphenolic compounds in commercial herbal teas from Lamiaceae: Peppermint, Melissa, and Sage. *J. Agric. Food Chem*. 2007; 55: 10908 - 10917.

37. Atanassova M, Georgieva S and Ivancheva K. Total phenolic and total flavonoid contents, antioxidant capacity and biological contaminants in medicinal herbs. *J. Chem. Technol. Metall*. 2011; 46 (1): 81-88.

38. Olennikov DN and Tankhaeva LM. Quantitative determination of phenolic compounds in *Mentha piperita* leaves. *Chem. Nat. Compd*. 2010; 46 (1): 22-27.

39. Maffei M and Scannerini S. Seasonal variations in fatty acids from non-polar lipids of

developing peppermint leaves. *Phytochem*. 1992; 31 (2): 479-484.

40. Maffei M and Scannerini S. Fatty Acid Variability in Some Mentha Species. *Biochem. Syst. Ecol*. 1992; 20 (6): 573-582.

41. Zimna D and Piekos R. Extraction of eight essential elements from the leaves of peppermint, *Mentha piperita* (L.) Huds. *Herba Hungar*. 1988; 27: 65 - 75.

42. Lozak A, Soltyk K, Ostapczuk P and Fijalek Z. Determination of selected trace elements in herbs and their infusions. *Sci. Total Environ*. 2002; 289: 33 - 40.

43. Soleymani F, Taheri H and Shafeinia AR. Relative Expression of Genes of Menthol Biosynthesis Pathway in Peppermint (*Mentha piperita* L.) after Chitosan, Gibberellic Acid and Methyl Jasmonate Treatments. *Russ. J. Org. Chem*. 2017; 64 (1): 59 - 66.

44. Rios-Estepa R, Lange I, Lee JM and Lange BM. Mathematical Modeling-Guided Evaluation of Biochemical, Developmental, Environmental, and Genotypic Determinants of Essential Oil Composition and Yield in Peppermint Leaves. *Plant Physio*. 2010; 152: 2105 - 2119.

45. Maffei M, Chialva F and Sacco T. Glandular trichomes and essential oils in developing peppermint leaves. I. Variation of peltate trichome number and terpene distribution within leaves. *New Ptiytol*. 1989; 111: 707- 716.

46. Charles D, Joly RJ and Simon JE. Effect of osmotic stress on the essential oil content and composition of peppermint. *Phytochem*. 1990; 29 (9): 2837-2840.

47. Mahmoud SS and Croteau RB. Menthofuran regulates essential oil biosynthesis in peppermint by controlling a downstream monoterpene reductase. *PNAS*. 2003; 100 (24): 14481 - 14486.

48. Telci I, Kacar O, Bayram E, Arabacı O, Demirtas I¸ özcan I, Sönmez C and Göksu E. The effect of ecological conditions on yield and quality traits of selected peppermint (*Mentha piperita* L.) clones. *Ind. Crops Prod.* 2011; 34: 1193 - 1197.

49. Shkurupii VA, Odintsova OA, Kazarinova NV and Tkrachenko KG. Use of essential oil of peppermint (*Mentha piperita*) in the complex treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Probl. Tuberk. Bolezn. Legk*. 2006; (9): 43-5.

50. Shah PP and D'Mello PM. A review of medicinal uses and pharmacological effects of *Mentha piperita*. *Nat. Prod. Rad*. 2004; 3 (4): 214-221.

51. Mehrafarin A, Naghdi Badi H, Poorhadi M, Hadavi E, Qavami N, Kadkhoda Z. Phytochemical and Agronomical Response of Peppermint (*Mentha piperita* L.) to Bio-fertilizers and Urea Fertilizer Application. *JMP*. 2011; 4 (40): 107-118.

52. Kumar A, Samarth RM, Yasmeen S, Sharma A, Sugahara T, Terado T and et al. Anticancer and radioprotective potentials of *Mentha piperita*. *Biofactors* 2004; 22 (1-4): 87-91.

53. Baliga MS and Rao S. Radioprotective potential of mint: a briefreview. *J. Cancer Res. Ther*. 2010; 6 (3): 255-62.

54. Moarefian M, Barzegar M, Sattari M and Naghdi Badi H. Production of Functional Cooked Sausage by Mentha piperita Essential Oil as a Natural Antioxidant and Antimicrobial Material. *JMP*. 2012; 1 (41): 46-57.

55. Grigoleit HG and Grigoleit P. Peppermint oil in irritable bowel syndrome. *Phytomed*. 2005; 12 (8): 601-6.

56. Sharma A, Sharma MK and Kumar M. Protective effect of Mentha piperita against arsenic-induced toxicity in liver of Swiss albino mice. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2007; 100 (4): 249-257.

57. Hur MH, Park J, Maddock-Jennings W, Kim DO and Lee MS. Reduction of mouth malodour and volatile sulphur compounds in intensive care patients using an essential oil mouthwash. *Phytother. Res*. 2007; 21 (7): 641-3.

58. Barbalho SM, Damasceno DC, Spada AP, da Silva VS, Martuchi KA, Oshiiwa M and et al. Metabolic Profile of Offspring from Diabetic Wistar Rats Treated with *Mentha piperita* (Peppermint). *Evid. Based Complement Alternat. Med.* vol. 2011, Article ID 430237, 6 pages, 2011. https://doi.org/10.1155/2011/430237.

59. Inamori M, Akiyama T, Akimoto K, Fujita K, Takahashi H, Yoneda M, Abe Y, Kubota K, Saito S, Ueno N and Nakajima A. Early effects of peppermint oil on gastric emptying: a crossover study using a continuous real-time 13C breath test (BreathID system). *J. Gastroenterol*. 2007; 42 (7): 539-42.

60. Hiki N, Kurosaka H, Tatsutomi Y, Shimoyama S, Tsuji E, Kojima J, Shimizu N, Ono H, Hirooka T, Noguchi C, Mafune K and Kaminishi M. Peppermint oil reduces gastric spasm during upper endoscopy: a randomized, double-blind, double-dummy controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57: 475–482.

61. Asao T, Mochiki E, Suzuki H, Nakamura J, Hirayama I, Morinaga N, Shoji H, Shitara Y and Kuwano H. An easy method for the intraluminal administration of peppermint oil before colonoscopy and its effectiveness in reducing colonic spasm. *Gastrointest. Endosc*. 2001; 53: 172 - 177.

62. Uehleke B, Silberhorn H, Wohling H. A plant cocktail soothes upset stomachs. *MMW Fortschr. Med.* 2002; 144: 695.

63. Freise J and Kohler S. Peppermint oil/caraway oil-fixed combination in non-ulcer dyspepsia. Equivalent efficacy of the drug combination in an enteric coated or enteric soluble formulation. *Pharmazie* 1999; 54: 210 - 215.

64. Chiarioni G, Pesce M, Fantin A and Sarnelli G. Complementary and alternative treatment in functional dyspepsia. *United European Gastroenterol. J.* 2018; 6 (1): 5 - 12.

65. Kliger B and Chaudhary S. Peppermint oil. *Am. Fam. Physician*. 2007; 75 (7): 1027-1030.

66. Eccles R, Griffiths DH, Newton CG and Tolley NS. The effects of menthol isomers on nasal sensation of airflow. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1988; 13: 25 - 29.

67. Miki S, Kinogiri M, Izaki Y, Okura M and Ikuta T. The effect of odours of lavender and peppermint on the human SEP (Somatosensory Evoked Potential) and EEG. [Japanese]. *Shikoku Acta Med*. 1997; 53: 248 - 257.

68. Green BG. The sensory effects of L-menthol on human skin. *Somatosens. Mot. Res*. 1992; 9: 235 - 244.

69. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt SE and Julius D. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 2007; 448: 204 - 208.

70. McKemy DD. The molecular and cellular basis of cold sensation. *ACS Chem. Neurosci*. 2013; 4: 238 - 247.

71. Pan R, Tian Y, Gao R, Li H, Zhao X, Barrett JE and Hu H. Central mechanisms of menthol-induced analgesia. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2012; 343: 661 - 672.

72. Yin Y, Wu M, Zubcevic L, Borschel WF, Lander GC and Lee SY. Structure of the cold- and menthol-sensing ion channel TRPM8. *Science* 2018; 12-359 (6372): 237-241.

73. Andrews MD, Al Forselles K, Beaumont K, Galan SRG, Glossop PA, Grenie M, Jessiman A, Kenyon AS, Lunn G, Maw G, Owen RM, Pryde DC, Roberts D and Tran TD. Discovery of a Selective TRPM8 Antagonist with Clinical Efficacy in Cold-Related Pain. *ACS Med. Chem. Lett.* 2015; 6: 419 - 424.

74. Weyer AD. Lehto SG. Development of TRPM8 Antagonists to Treat Chronic Pain and Migraine. *Pharmaceuticals (Basel)* 2017; 10 (37): 1-9.

75. Voets T, Owsianik G, Janssens A, Talavera K and Nilius B. TRPM8 voltage sensor mutants reveal a mechanism for integrating thermal and chemical stimuli. *Nat. Chem. Biol.* 2007; 3: 174 -182.

76. Liu B and Qin F. Functional control of cold- and menthol-sensitive TRPM8 ion channels by phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J. Neurosci.* 2005; 25: 1674 - 1681.

77. Dhaka A, Murray AN, Mathur J, Earley TJ, Petrus MJ and Patapoutian A. TRPM8 is required for cold sensation in mice. *Neuron* 2007; 54: 371 -378.

78. Karashima Y, Damann N, Prenen J, Talavera K, Segal A, Voets T and Nilius B. Bimodal action of menthol on the transient receptor potential channel TRPA1. *J. Neurosci*. 2007; 27: 9874 - 9884.

79. Xiao B, Dubin AE, Bursulaya B, Viswanath V, Jegla TJ and Patapoutian A. Identification of transmembrane domain 5 as a critical molecular determinant of menthol sensitivity in mammalian TRPA1 channels. *J. Neurosci*. 2008; 28: 9640 - 9651.

80. Liu B, Fan L, Balakrishna Sh, Sui A, Morris JB and Jordt SE. TRPM8 is the Principal Mediator of Menthol-induced Analgesia of Acute and Inflammatory Pain. *NIH*. 2013; 154 (10): 2169 - 2177.

81. Watt EE, Betts BA, Kotey FO, Humbert DJ, Griffith TN, Kelly EW, Veneskey KC, Gill N, Rowan KC, Jenkins A and Hall AC. Menthol shares general anesthetic activity and sites of action on the GABA(A) receptor with the intravenous agent, propofol. *Eur. J. Pharmacol*. 2008; 590: 120 - 126.

82. Zhang XB, Jiang P, Gong N, Hu XL, Fei D, Xiong ZQ, Xu L and Xu TL. A-type GABA receptor as a central target of TRPM8 agonist menthol. *PloS One*. 2008; 3: 3386.

83. Gaudioso C, Hao J, Martin-Eauclaire MF, Gabriac M and Delmas P. Menthol pain relief through cumulative inactivation of voltage-gated sodium channels. *Pain*. 2012; 153: 473 - 484.

84. Hans M, Wilhelm M and Swandulla D. Menthol suppresses nicotinic acetylcholine receptor functioning in sensory neurons via allosteric modulation. *Chem. Senses* 2012; 37: 463 - 469.

85. Heimes K, Hauk F and Verspohl EJ. Mode of action of peppermint oil and (−)-menthol with respect to 5-HT3 receptor subtypes: binding studies, cation uptake by receptor channels and contraction of isolated rat ileum. *Phytother. Res*. 2011; 25: 702 - 708.

86. Choudhary M, Kumar V, Malhotra H and Singh S. Medicinal plants with potential antiarthritic activity. *J. Intercult. Ethnopharmacol*. 2015; 4 (2): 147-179.

87. Bartok B and Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol. Rev*. 2010; 233 (1): 233 - 255.

88. Parada-Turska J, Rzeski W, Zgrajka W, Majdan M, Kandefer-Szerszen M and Turski W. Kynurenic acid, an endogenous constituent of rheumatoid arthritis synovial fluid, inhibits proliferation of synoviocytes in vitro. *Rheumatol. Int*. 2006; 26: 422 - 426.

89. Parada-Turska J, Zgrajka W and Majdan M. Kynurenic Acid in Synovial Fluid and Serum of Patients with Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthropathy, and Osteoarthritis. *J. Rheumatol*. 2013; 40: 903-909.

90. Zgrajka W, Turska M, Rajtar G, Majdan M and Parada-Turska J. Kynurenic acid content in anti-rheumatic herbs. *Ann. Agric. Environ. Med*. 2013; 20 (4): 800 - 802.

91. Zhu S, Wang Y, Pan L, Yang S, Sun Y, Wang X and Hu F. Involvement of transient receptor potential melastatin-8 (TRPM8) in menthol-induced calcium entry, reactive oxygen species production and cell death in rheumatoid arthritis rat synovial fibroblasts. *Eur. J. Pharmacol*. 2014; 725: 1 - 9.

92. Biro T, Toth BI, Marincsak R, Dobrosi N, Geczy T and P. Ralf TRP channels as novel players in the pathogenesis and therapy of itch. *BBA*. 2007; 1772: 1004 - 1021.

93. Journigan VB and Zaveri NT. TRPM8 ion channel ligands for new therapeutic applications and as probes to study menthol pharmacology. *Life Sciences* 2012; 95 (8-9): 425-437.

94. Hu F, Sun WW, Ting Zhao X, Jie Cui Z and Yang WX. TRPV1 mediates cell death in rat synovial fibroblasts through calcium entry-dependent ROS production and mitochondrial depolarization. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 369 (4): 989-993.

95. Raudenbush B, Koon J, Meyer B and Flower N. Effects of ambient odor on pain threshold, pain tolerance, mood, workload, and anxiety. In Second Annual Meeting of the Society for Psychophysiological Research. Washington DC. 2002, 39, supplement.

96. Raudenbush B, Meyer B and Eppich W. Effects of odor administration on objective and subjective measures of athletic performance. *Int. J. Sports Med*. 2002; 6: 1 - 15.

97. Sonmez GT, M C, Sonmez S and Schoenfeld B. Effects of oral supplementation of mint extract on muscle pain and blood lactate. *Biomed. Hum. Kinetics* 2010; 2: 66 - 69.

98. Moss M1, Hewitt S, Moss L and Wesnes K. Modulation of cognitive performance and mood by aromas of peppermint and ylang-ylang. *Int. J. Neurosci*. 2008; 118 (1): 59-77.

99. Hale KS and Stanney KM. Handbook of virtual enviroments. Design, Implementation, and Applications. Second edition. CRC Press. USA. 2015, pp: 146.

100. Meamarbashi A and Rajabi A. The effects of peppermint on exercise performance. *JISSN*. 2013; 10 (15): 1-6.

101. Della Logia R, Tubaro A and Lunder TL. Evaluation of some pharmacological activities of a peppermint extract. *Fitoterapia* 1990; 61: 215 - 221.

102. Akdogan M, Ozguner M, Aydin G and Gokalp O. Investigation of biochemical and histopathological effects of Peppermint piperita Labiatae and Peppermint spicata labiatae on liver tissue in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2004; 23: 21-8.

103. European Medicines Agency. Assessment report on *Mentha piperita* L. folium. London, 2008. Doc. Ref. EMEA/HMPC/193910/2007.

104. Olowe SA and Ransome-Kuti O. The risk of jaundice in glucose6-phosphate dehydrogenase deficient babies exposed to menthol. *Acta Paediatr. Scand*. 1980; 69: 341-5.

105. Peter KV. Handbook of herbs and spices. Second edition. Volume 1. Woodhead Publishing. Cambridge, UK, 2012, pp: 373 – 83.

106. Zheljazkov VD and Astatkie T. Distillation waste water can modify peppermint (*Mentha piperita* L.) oil composition. *Ind. Crops Prod*. 2012; 36: 420-426.

107. Telci I, Kacar O, Bayram E, Arabacı O, Demirtas I¸ özcan I, Yılmaz G¸ Sönmez C and Göksu E. The effect of ecological conditions on yield and quality traits of selected peppermint (*Mentha piperita* L.) clones. *Ind. Crops Prod*. 2011; 34: 1193-1197.

Review on Anatomical, Phytochemical and Pharmacological Properties of Peppermint (*Mentha piperita* L.)

Seif sahandi M (Ph.D. Student)[1], Mehrafarin A (Ph.D.)[1], Khalighi-Sigaroodi F (Ph.D.)[1], Sharifi M (Ph.D.)[2], Naghdi badi H (Ph.D.)[1]*

1- Medicinal Plants Research Center, Institute of Medicinal Plants, ACECR, Karaj, Iran
2- Department of Plant Biology, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
*Corresponding author: Medicinal Plants Research Center, Institute of Medicinal Plants, ACECR, 55th Kilometer of Tehran-Qazvin Freeway, Karaj, P.O.Box: 31375-1369, Iran
Tel: +98-26-34764010-19, Fax: +98-26-34764021
E-mail: naghdibadi@yahoo.com

Abstract

Peppermint (*Mentha piperita* L.) is native to Mediterranean region which cultivated for food, pharmaceutical, and perfumery uses in all over the world. The aerial part of peppermint contains essential oil, phenolic and flavonoid compounds, fatty acids, vitamins, minerals, and salicylic acid. Menthol is the most important constituents of peppermint oil which synthesized and accumulated in glandular trichomes on the leaf surface. Menthol creates a coolness sense in the mouth due to inhibition of the TRPM8 channel in the neurons. Clinical and experimental studies have demonstrated the peppermint effect on improving upper gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, muscle spasm, and respiratory problems. It also has antioxidative, anticancer, anticoagulant, anti-allergic and anti-androgenic effects. Peppermint is a valuable herb in food, pharmaceutical, and cosmetic industries which needs further phytochemical and pharmacological studies. Therefore, this article reviews the anatomical, phytochemical and pharmacological properties of this plant.

Keywords: ***Mentha piperita*, Anatomy, Glandular trichomes, Menthol, Pharmacology**