

## ارزیابی اثر ضد دردی گالبانوم (النوگم رزین گیاه باریجه) به وسیله تست فرمالین در موش

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** گیاه باریجه از خانواده چتریان و از گیاهان دایمی و بومی ایران و افغانستان می‌باشد و مانند بسیاری از گیاهان، وجود مواد فعال بیولوژیک در آن به اثبات رسیده است. از جمله وجود ترپنوئیدها و آلکالوئیدها، آلفاپینن و کاردنولیدها در آنالیز فیتوشیمیایی عصاره‌های مختلف این گیاه دیده شده است و بر این اساس پتانسیل آن را دارد که از نظر خواص ضد التهابی و درمانی بیشتر بررسی شود. هدف از این پژوهش ارزیابی اثر ضد دردی گالبانوم (النوگم رزین گیاه باریجه) به وسیله تست فرمالین در موش بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه تجربی در بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز در سال ۱۳۸۳ انجام گردید و در آن ۱۲۰ سر موش سوری نر با محدوده وزنی ۲۵-۳۲ گرم استفاده شد که به طور تصادفی در دوازده گروه ده تایی قرار گرفتند. در گروه‌های باریجه با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، مرفین با دوزهای ۴ و ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و سدیم سالیسیلات با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۱۵ دقیقه قبل از تزریق فرمالین داروی مورد نظر به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در گروه‌های شاهد حجمی برابر از نرمال سالین (شاهد سدیم سالیسیلات) و یا دی متیل سولفوکسید (شاهد باریجه) ۱۵ دقیقه قبل از تزریق زیر جلدی فرمالین به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در گروه‌های دیکلوفناک سدیم با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و پیروکسیکام با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین، داروی مورد نظر به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. بعد از دریافت داروها به مدت یک ساعت در محفظه مخصوص تست فرمالین رفتارهای حیوان دقیقاً مشاهده و ثبت می‌گردید. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس و به دنبال آن تست توکی برای مقایسه بین گروه‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین و خطای معیار نمره درد در گروه باریجه، در مرحله حاد تست فرمالین ۲/۲۸±۰/۰۵ و در مرحله مزمن ۱/۰۹±۰/۰۳ بود که این مقادیر اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل که هیچ دارویی قبل از تست دریافت نکردند، داشت.

**نتیجه‌گیری:** بررسی نتایج و مشاهده رفتار حیوان نشان داد که تزریق داخل صفاقی شیرابه باریجه با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل قادر به کاهش درد می‌باشد و با این دوز در کاهش درد حاد و مزمن تست فرمالین رفتاری مشابه داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و نیز مرفین از خود نشان می‌دهد. همچنین باریجه در مرحله مزمن تست فرمالین به همراه دیکلوفناک یک اثر افزایشی نشان داد، بنابراین احتمالاً باریجه اثرات ضد التهابی هم دارد.

**واژه‌های کلیدی:** گالبانوم، درد، ضد دردی، تست فرمالین، موش

دکتر اسدا... ظریفکار \*

مریم کریمی خیرآباد \*\*

دکتر مجید اجتهادی \*\*\*

دکتر کریم رستگار \*\*\*\*

مهناز قلجه \*\*\*\*\*

\* دکترای فیزیولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

\*\* کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی

شیراز، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

\*\*\* دکترای فارماکولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی

شیراز، دانشکده پزشکی، بخش فارماکولوژی

\*\*\*\* دکترای فیزیولوژی، استادیار دانشگاه علوم

پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

\*\*\*\*\* کارشناس ارشد پرستاری، مربی دانشگاه علوم

پزشکی زاهدان، دانشکده پرستاری و مامایی،

گروه پرستاری

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۱۱/۲۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۳/۲۳

مؤلف مسئول: مریم کریمی خیرآباد

پست الکترونیک: marya.karami@gmail.com

## مقدمه

درد پدیده‌ای است به قدمت حیات انسان‌ها و همچنین یکی از ترس‌های بزرگ بشری بوده که همیشه در پی خلاص شدن از آن و مبارزه با آن است. گرچه نباید از نظر دور داشت که درد در کنار نامطلوب بودن فوایدی هم دارد. از جمله این که ما را از موقعیت‌های خطرناک دور می‌کند. در یک تقسیم‌بندی درد را در دو نوع حاد و کلینیکی در نظر می‌گیرند. گیرنده‌های درد در واقع انتهای آزاد آکسون‌های بدون میلین و یا با میلین کم هستند. مهمترین واسطه‌های شیمیایی مؤثر بر گیرنده‌های درد شامل: کینین‌ها، پروستاگلندین‌ها، کاپسایسین و انواع نوروترانسمیترها و متابولیت‌های مختلف مثل؛ آدنوزین دی فسفات، پتاسیم و اسید لاکتیک می‌باشند که معمولاً در هنگام التهاب و ایسکمی بافتی آزاد می‌شوند(۱).

باریجه یا قاسنی الثوگم رزینی است با بوی تند شبیه بوی سیر و به رنگ قهوه‌ای تیره یا روشن و از گیاه باریجه یا اشق با نام علمی فرولا گاموزا بویس<sup>(۱)</sup> حاصل می‌گردد (۲ و ۳).

اسامی ایرانی دیگر آن بارزد، بالیجه و بالنبو است، به عربی قنه و به فرانسه و انگلیسی به آن گالبانوم گفته می‌شود. در طب سنتی جهت ترمیم زخم‌های پوستی، عفونت‌های پوستی، روماتیسم، کاهش تنش‌های روحی- روانی و تشنج و... از قسمت‌های مختلف این گیاه استفاده می‌شود(۴ و ۵).

از نظر ترکیب شیمیایی باریجه از ۶ درصد روغن فرار، ۶۷ درصد رزین، ۱۹ درصد صمغ و ۸ درصد ناخالصی تشکیل شده است. روغن‌های فرار گالبانوم عمدتاً از هیدروکربن‌های ترپن تشکیل می‌شود(۴).

نتایج مطالعه فضلی بزاز و همکاران (۱۳۷۶) نشان داد که اثر ضد دردی عصاره ریشه و اندام هوایی این گیاه بیشتر از مرفین است، ولی از نظر قدرت اثر کمتر از مرفین عمل می‌کند و نیز نشان داد که نالوکسان می‌تواند اثر ضد دردی عصاره اندام هوایی را مهار نماید. در این تحقیق از مدل درد صفحه داغ استفاده شد(۵).

نتایج پژوهش دیگری که در زمینه اثرات ضد دردی و ضد التهابی عصاره استونی، متانولی و آبی دانه و ریشه این گیاه با مدل درد حاد حرکت شلاقی دم<sup>(۲)</sup> و نیز تست فرمالین انجام شد، نشان داد که هیچ یک از این عصاره‌ها بر درد حاد اثر نداشته و فقط عصاره استونی زمان لیسیدن و گاز گرفتن را در فاز مزمن تست فرمالین کاهش داد. هیچ یک از این عصاره‌ها در مدل التهابی گرانولومای گلوله پنبه نتوانست التهاب را کاهش دهد. در آنالیز فیتوشیمیایی که به وسیله این گروه صورت گرفت ترپنوئیدها و آلکالوئیدها و نیز کاردنولیدها را در عصاره استونی و متانولی نشان داد(۶).

1-Ferula gummosa Boiss.

2-Tail flick

مطالعات نسبتاً بسیاری هم در جهت اثبات خواص ضد التهابی منوترپین‌ها انجام شده است (۷-۹). با توجه به این مطالعات و سایر یافته‌ها، از آنجا که واسطه‌های التهابی باعث تحریک گیرنده‌های درد و حساس شدن آنها می‌شوند. اگر ماده‌ای بتواند به طریقی به وجود آمدن این مواد را مهار کند پس قابلیت این را دارد که شدت درد، به خصوص درد مزمن را کم کند (۱۰ و ۹).

بنابراین با توجه به نتایج مطالعات پیشین در این که شیرابه باریجه پتانسیل ضد دردی دارد، این پژوهش با هدف ارزیابی اثر ضد دردی گالبانوم (الثوگم رزین گیاه باریجه) به وسیله تست فرمالین در موش انجام شده است.

#### مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه تجربی می‌باشد که در سال ۱۳۸۳ در بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد. تعداد ۱۲۰ سر موش سوری نر با محدوده وزنی ۳۲-۲۵ گرم از مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تهیه شد. تمامی مراحل تحقیق طبق قوانین بین المللی در مورد نگهداری حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت.

صمغ عسلی باریجه از اداره کل منابع طبیعی استان فارس تهیه گردید. برای این که صمغ باریجه به صورت قابل تزریق درآورده شود باید حلال مناسبی را پیدا کرد. از آنجا که روغن‌های فرار در آب به خوبی حل نمی‌شوند، بهترین حلال جهت باریجه، دی‌متیل سولفوکسید بود. در ضمن، باریجه در الکل

نیز قابل حل است، ولی به دلیل دخالت الکل در اثرات ضد دردی باریجه از آن به عنوان حلال استفاده نگردید.

موش‌ها به طور تصادفی در ۱۲ گروه ده تایی شامل؛ گروه کنترل که هیچ دارویی قبل از تست فرمالین نگرفتند، گروه باریجه (۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، گروه شاهد (دی‌متیل سولفوکسید) با دوز (۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، گروه دیکلوفناک سدیم در دو گروه با دوزهای (۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، گروه پیروکسیکام با دوز (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، گروه سدیم سالیسیلات در دو گروه با دوزهای (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، گروه نرمال سالیین به عنوان شاهد پودر سدیم سالیسیلات با دوز (۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، گروه مرفین در دو گروه با دوزهای (۴ و ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و گروه باریجه به علاوه دیکلوفناک که باریجه (۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و دیکلوفناک سدیم (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) هر دو به صورت داخل صفاقی تزریق می‌شد.

نمونه‌ها ۱۵ تا ۳۰ دقیقه (در گروه باریجه و گروه‌های شاهد ۱۵ دقیقه و بقیه گروه‌ها ۳۰ دقیقه) قبل از انجام تست فرمالین تزریق داخل صفاقی از باریجه، دارو یا حلال را بر حسب گروه دریافت می‌کردند، سپس در محفظه تست فرمالین گذاشته می‌شدند تا با این محیط آشنا شوند و بعد از گذشت

$$\text{نمره درد} = \frac{0T0 + 1T1 + 2T2 + 3T3}{20}$$

که در آن  $T0, T1, T2, T3$  تعداد ۱۵ ثانیه‌هایی است که حیوان در یک دوره ۵ دقیقه‌ای به ترتیب رفتارهای صفر، ۱، ۲ و ۳ را نشان می‌داد و عدد ۲۰ تعداد پانزده ثانیه‌ها می‌باشد. در کلیه گروهها زمان (۵ - ۰) دقیقه به عنوان مرحله حاد و زمان (۶۰ - ۱۶) دقیقه به عنوان مرحله مزمن در نظر گرفته شد. جهت تزریق زیر جلدی از سرنگ انسولین و جهت تزریق داخل صفاقی از سرنگ هامیلتون استفاده گردید (۱۱).

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS<sup>(۱)</sup> و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس<sup>(۲)</sup> و به دنبال آن تست توکی<sup>(۳)</sup> برای مقایسه بین گروهها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

#### یافته‌ها

نتایج نشان داد که میانگین نمره درد گروه باریجه (۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، در هر دو مرحله حاد ( $p < 0.05$ ) و مزمن ( $p < 0.001$ ) نسبت به گروه کنترل و نیز گروه شاهد (حلال باریجه) کاهش معنی‌داری دارد (جدول ۱).

در گروههای دیکلوفناک سدیم، این دارو با هر دو دوز در مرحله حاد درد، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل و نه گروه باریجه نشان داد.

این مدت زمان، مقدار ۲۰ میکرولیتر از فرمالین ۲/۵ درصد به صورت زیر جلدی به کف پای راست حیوان در محلی نزدیک به انگشتان تزریق می‌شد و سپس بلافاصله به محفظه منتقل می‌گردید. لازم به ذکر است که این محفظه از جنس شیشه و رو باز و به ابعاد  $14 \times 24 \times 34$  سانتی‌متر بود که آئینه‌ای با زاویه ۴۵ درجه نسبت به سطح افق در آن تعبیه شده بود تا حرکات پای حیوان به خوبی قابل رؤیت باشد. پس از آن، رفتار درد به دقت مشاهده و هر ۱۵ ثانیه پاسخ رفتاری حیوان به صورت یک عدد ثبت می‌شد. شدت درد در حیوان بر اساس تقسیم‌بندی قراردادی به ۴ درجه تفکیک شده است:

صفر: حیوان بدون توجه به پای تزریق شده می‌نشیند یا راه می‌رود و در راه رفتن تعادل کامل دارد.

۱: پای حیوان به طور ناکامل با سطح تماس دارد و وزن بدن خود را بیشتر روی پای تزریق نشده خود می‌اندازد.

۲: حیوان پنجه دردناک را کاملاً از سطح محفظه بالا نگه می‌دارد.

۳: حیوان پنجه تزریق شده را از شدت درد می‌لیسد، گاز می‌گیرد و یا به شدت تکان می‌دهد.

ثبت پاسخ‌های رفتاری بلافاصله پس از تزریق فرمالین آغاز و تا دقیقه ۶۰ ادامه داده می‌شد. در پایان نمره درد در طی ۶۰ دقیقه زمان آزمون به صورت ۱۲ بلوک ۵ دقیقه‌ای محاسبه گردید و میانگین نمره درد در هر پنج دقیقه طبق فرمول زیر محاسبه شد:

1-Statistical Package for Social Sciences  
2-ANOVA  
3-Tukey test

سالیسیلات با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، در فاز حاد بهتر از سدیم سالیسیلات با دوز ۱۰۰ عمل کرد و تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشت و در فاز مزمن نیز کاهش معنی‌دار درد هم نسبت به گروه کنترل و هم گروه باریجه نشان داد.

گروه مرفین با دوز ۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، فقط در فاز مزمن کاهش معنی‌دار درد نسبت به گروه کنترل و باریجه نشان داد، اما با دوز ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، کاهش معنی‌دار درد نسبت به گروه کنترل، گروه باریجه گالبانوم و نیز گروه مرفین با دوز ۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، دیده شد. گروه نرمال سالین و گروه دی‌متیل‌سولفوکسید با گروه کنترل مقایسه شدند که نتیجه تریق داخل صفاقی نرمال سالین و یا دی‌متیل‌سولفوکسید تفاوت معنی‌داری در کاهش نمره درد نداشت.

ولی در مرحله مزمن کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل و نیز گروه باریجه نشان داد.

گروه پیروکسیکام در هر دو مرحله درد کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل و نیز گروه باریجه داشت.

گروه باریجه به علاوه دیکلوفناک در هر دو مرحله کاهش معنی‌دار درد را نسبت به گروه کنترل نشان داد و در مرحله حاد با گروه باریجه اختلاف معنی‌داری نداشت، در مرحله مزمن این گروه توانست از گروه باریجه و یا دیکلوفناک سدیم مؤثرتر عمل نماید و اختلاف معنی‌داری با هر دو گروه داشت (جدول ۲).

در گروه‌های سدیم سالیسیلات با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، فقط بر فاز مزمن تست فرمالین اثر کاهنده داشت و باعث کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل گردید و تقریباً اثر مشابه با گروه باریجه در این فاز داشت. سدیم

جدول ۱: مقایسه میانگین و خطای معیار نمره درد در فازهای حاد و مزمن گروه باریجه با گروه‌های دی‌متیل‌سولفوکسید و گروه کنترل

گروه	فاز حاد	خطای معیار ± میانگین	سطح معنی‌داری	فاز مزمن	خطای معیار ± میانگین	سطح معنی‌داری
کنترل	۲/۵۶ ± ۰/۰۱			۱/۵۴ ± ۰/۰۱		
دی‌متیل‌سولفوکسید	۲/۵۰ ± ۰/۰۱		NS*	۱/۵۶ ± ۰/۰۱		NS*
باریجه ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲/۲۸ ± ۰/۰۵		(p<۰/۰۵)	۱/۰۹ ± ۰/۰۳		(p<۰/۰۰۱)

NS: Not Significant

جدول ۲: مقایسه میانگین و خطای معیار نمره درد گروه باریجه و دیکلوفناک با گروه باریجه به علاوه دیکلوفناک و گروه کنترل در تست فرمالین

گروه	فاز حاد	خطای معیار ± میانگین	سطح معنی‌داری	فاز مزمن	خطای معیار ± میانگین	سطح معنی‌داری
کنترل	۲/۵۶ ± ۰/۰۱			۱/۵۴ ± ۰/۰۱		
باریجه ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲/۲۸ ± ۰/۰۵		(p<۰/۰۵)	۱/۰۹ ± ۰/۰۳		(p<۰/۰۰۱)
دیکلوفناک ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲/۳۰ ± ۰/۰۱		(p<۰/۰۵)	۰/۷۹ ± ۰/۰۱		(p<۰/۰۵)
گالبانوم به علاوه دیکلوفناک	۲/۱۲ ± ۰/۱۱		(p<۰/۰۵)	۰/۲۱ ± ۰/۰۵		(p<۰/۰۰۱)

## بحث و نتیجه‌گیری

تا کنون کارهای معدودی در رابطه با اثر ضد دردی باریجه در ایران صورت گرفته است (۶ و ۵). یکی از مدل‌های خوب حیوانی که علاوه بر درد حاد، درد مزمن را هم جداگانه نشان می‌دهد، تست فرمالین می‌باشد (۶). هدف از این مطالعه ارزیابی اثر ضد دردی گالبانوم (الئوگم رزین گیاه باریجه) به وسیله تست فرمالین در موش است.

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق داخل صفاقی ششیرابه باریجه با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن توانست در هر دو فاز تست فرمالین موجب کاهش معنی‌دار درد نسبت به گروه کنترل گردد. باریجه احتمالاً با مکانیسم‌های مختلفی باعث کاهش درد در تست فرمالین می‌شود؛ تحقیقات نشان داده است که نالوکسان، آنتاگونیست غیر انتخابی گیرنده‌های اوپیوئیدی، توانسته است در آزمون صفحه داغ اثر ضد دردی عصاره اندام هوایی باریجه با دوز ۱۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن را مهار نماید (۵). شاید این مهار مؤید وجود ترکیباتی در این عصاره با مکانیسمی مشابه اوپیوئیدها باشد. جهت یادآوری ذکر می‌شود که اثرات ضد دردی مرفین و اوپیوئیدها، حاصل اثر در سه سطح محیطی، نخاعی و فوق نخاعی است (۱). از طرفی سیاح و همکاران (۲۰۰۲) به وسیله آنالیزهای طیف سنجی و کروماتوگرافی نشان دادند که عصاره دانه باریجه حاوی ۸۰ درصد منوترپن‌ها، آلفا و بتا پینن است (۱۲). منوترپن‌ها و سزکوئی‌ترین‌ها قادر به اعمال اثرات مهاری بر روی

آنزیم‌های متابولیسم کننده اسید آراشیدونیک و نیز آنزیم سنتز کننده نیتریک اکسید هستند (۷). با توجه به نتایج تحقیقات انجام شده در مورد اثر ترین‌ها بر مهار سنتز پروستاگلندین‌ها و مهار التهاب و نیز با توجه به اثبات وجود ترین‌ها و سزکوئی‌ترین‌ها در گیاهان گونه فرولا، به نظر می‌رسد ششیرابه باریجه با دو مکانیسم احتمالی، درد را در فاز مزمن تست فرمالین کاهش داده است؛ از طریق اثر مهاری بر فاز حاد (مشابه اوپیوئیدها)، زیرا اگر به طریقی مثلاً به کار بردن داروی بی‌حس کننده موضعی از بروز فاز اول جلوگیری شود، بروز فاز دوم را می‌توان تا حدودی سرکوب کرد (۱۳) و یا احتمالاً به نحوی از تشکیل متابولیت‌های حاصل از متابولیسم اسید آراشیدونیک جلوگیری کرد و چون در فاز مزمن تست فرمالین، متابولیت‌های التهابی نقش اساسی دارند، باریجه احتمالاً با کاهش این متابولیت‌ها از ایمپالس‌های مکرر درد جلوگیری می‌کند. پروستاگلندین‌ها از جمله مواد التهاب‌زا هستند که با حساس کردن گیرنده‌های درد به اثر سایر واسطه‌ها باعث تحریک مکرر آوران‌های درد شده و در نهایت باعث افزایش درد و نیز افزایش حساسیت مرکزی می‌شوند. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی به کار برده شده توانستند به خوبی فاز مزمن تست فرمالین را مهار کنند که این عمل احتمالاً با مهار متابولیسم اسید آراشیدونیک موجود در غشای سلول صورت می‌گیرد (۱۴). این داروها همچنین توانستند در این مطالعه فاز حاد تست فرمالین را هم مهار کنند که این مهار نیز نسبت به گروه کنترل

ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به طور معنی‌دار نسبت به گروه کنترل قادر به کاهش درد می‌باشد و با این دوز در کاهش درد حاد و مزمن تست فرمالین رفتاری مشابه داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و نیز مرفین از خود نشان می‌دهد. همچنین باریجه در مرحله مزمن تست فرمالین به همراه دیکلوفناک یک اثر افزایشی نشان داد، بنابراین احتمالاً باریجه اثرات ضد التهابی هم دارد. با توجه به مواردی مانند حساسیت و عوارض جانبی داروها و سنتز پر هزینه و مشکل داروهای شیمیایی، می‌توان از گیاهان و منابع طبیعی جهت کم کردن دوز و به عنوان داروی کمکی در موارد لازم سود برد. لذا پیشنهاد می‌شود جهت کامل‌تر شدن این تحقیق آنالیز فیتوشیمیایی بر روی صمغ عسلی باریجه صورت گیرد تا دقیقاً مواد مؤثر بیولوژیک آن مشخص گردد. همچنین دوزهای سمی، کشنده و درمانی صمغ عسلی باریجه محاسبه شود.

#### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از کارکنان و اساتید بخش‌های فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی شیراز و سایر کسانی که در اجرای این تحقیق با ما همکاری نمودند صمیمانه سپاسگزاریم.

اختلاف معنی‌دار دارد، در این فاز هنوز التهابی به وجود نیامده است. نتایج مطالعات اخیر نشان داده‌اند که اگر ۳۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی داروهای مثل پیروکسیکام، دیکلوفناک و یا کتوپروفن، گیرنده‌های آلفا ۲ آدرنژیک به وسیله یوهیمین آنتاگونیست انتخابی این گیرنده پوشانده شود، اثر ضد درد داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در مدل درد حاد حرارتی مشاهده نخواهد شد (۱۵) و بر این اساس نتیجه گرفتند که یک سیستم آدرنژیک در سطح نخاعی و فوق نخاعی از طریق فعال کردن گیرنده‌های آلفا ۲ در مسیر پایین رونده درد درگیر می‌باشد. مکانیسم‌های دیگری هم برای اثر ضد دردی مرکزی داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی پیشنهاد شده است که عبارت از: تداخل عمل در سطح گیرنده‌های نخاعی و فوق نخاعی برای این داروها و گیرنده‌های موسکارینی کولینرژیک (۱۶) و یا تداخل با تشکیل نوروترانسمیترها یا پروستاگلندین‌ها، تداخل فارماکولوژیک مستقیم با گیرنده‌های اوپیوئیدی، مهار آزاد شدن سروتونین و مهار آمینواسیدهای تحریکی (۱۴) می‌باشند. با توجه به این که تزریق توأم باریجه و دیکلوفناک سدیم به موش‌ها باعث اثرات ضد دردی بیشتری در فاز حاد و نیز در فاز مزمن تست فرمالین گردید که تفاوت معنی‌دار با تزریق باریجه تنها و یا دیکلوفناک سدیم تنها داشت، می‌توان یک مکانیسم اثر افزایشی برای آنها در نظر گرفت.

در مجموع نتیجه‌گیری می‌شود که تزریق داخل صفاقی شیرابه باریجه با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به

## Evaluation of Antinociceptive Effect of Galbanum by Formalin Test in Mice

Zarifkar A<sup>\*</sup>,  
Karami-Kheirabad M<sup>\*\*</sup>,  
Edjtehadi M<sup>\*\*\*</sup>,  
Rastgar K<sup>\*\*\*\*</sup>,  
Ghalje M<sup>\*\*\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Associate Professor of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

<sup>\*\*</sup> MSc in Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

<sup>\*\*\*</sup> Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

<sup>\*\*\*\*</sup> Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

<sup>\*\*\*\*\*</sup> MSc in Nursing, Department of Nursing, Faculty of Nursing, Zahedan University Of Medical Science, Zahedan, Iran

**KEYWORDS:**  
Galbanum,  
Pain,  
Anti-nociception,  
Formalin test,  
Mice

Received: 28/11/1385

Accepted: 23/3/1386

Corresponding Author: KaramiKheirabad M  
E-mail: [marya.karami@gmail.com](mailto:marya.karami@gmail.com)

### ABSTRACT:

**Introduction & Objective:** *Ferula gummosa* Boiss (Apiaceae) is a perennial plant native to Iran and Afghanistan. Like many plants, this species contains active biological compounds including monoterpenes, alfa pinene and alkaloids which have been demonstrated in phytochemical analysis of different extract of this species. In Iranian traditional medicine *Ferula gummosa* has been used in intestinal disorders, asthma and convulsion. Previous studies showed that Galbanum is effective in relieving pain in hot plate test model. In this study analgesic effect of intra peritoneal injection of Galbanum (*Ferula exudates*) was evaluated by formalin test and was compared with the analgesic effect of morphine and non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Material & Methods:** This experimental study was done from July 2003 through 2004 in Shiraz University of Medical Sciences. 120 male Syrian mice weighing 25-32g, in ten groups were used in this study. Mice were pretreated intra peritoneally (i.p.) 15 minutes before formalin injection, with Galbanum (100 mg/kg), morphine (4&6 mg/kg) and sodium salicylate (100&200 mg/kg). In vehicle groups, equal volume of solvent (normal saline and/or DMSO) was injected 15 minutes before formalin test. In diclofenac- sodium (5&10 mg/kg, i.p.) and piroxicam (50 mg/kg, i.p.) groups, animals were pretreated with these drugs 30 minutes before formalin injection. Control group was not pretreated with any drug before formalin test. Data obtained from formalin test were expressed as Mean±SEM and were analyzed by ANOVA and Tukey test.

**Results:** Results of the present study showed that intra peritoneal injection of Galbanum (100 mg/kg) reduced the pain score in acute phase of formalin test (2.28±0.05) and also in chronic phase (1.09±0.03). These differences were significant, in comparison with control values, in both phases (p<0.05).

**Conclusion:** According to our findings, intra peritoneal injection of galbanum (100 mg/kg), like NSAIDs and morphine, reduces acute and chronic pain in formalin test. Moreover, Galbanum along with diclofenac has additive effect at chronic phase of formalin test, which means that it may have an anti-inflammatory effect as well.



## REFERENCES:

1. Bern RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Principles of physiology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Mosby; 2006;101-3 & 106-7.
2. امین غلامرضا. گیاهان دارویی سنتی ایران. جلد اول. چاپ اول. تهران: معاونت پژوهشی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی؛ ۱۳۷۰؛ ۱۳۹ - ۱۳۸.
3. میرحیدر حسین. معارف گیاهی، کاربرد گیاهان در پیشگیری و درمان بیماری‌ها. جلد ششم. چاپ اول. تهران: دفتر نشر فرهنگ اسلامی؛ ۱۳۷۳؛ ۱۹۸-۱۹۷.
4. مؤسسه تحقیقات جنگل‌ها و مراتع. کتاب سال گیاهان دارویی (توانمندیهای کشور در زمینه گیاهان دارویی). چاپ اول. تهران: مؤسسه تحقیقات جنگل‌ها و مراتع؛ ۱۳۷۵؛ ۷۶.
5. فضلی‌بزاز صدیقه، پارسایی حیدر، حریرزاده گیتی. بررسی اثرات ضد دردی و ضد میکروبی گیاه باریجه. مجله دانشکده داروسازی دانشگاه تهران ۱۳۷۶؛ دوره هفتم، شماره اول: ۲۲ - ۱.
6. Mandegary A, Sayyah M, Heidari MR. Antinociceptive and anti-inflammatory activity of the seed and root extracts of *Ferula gummosa* Boiss. in mice and rats. DARU 2004; 12(2): 58-62.
7. Lee SK, Hong CH, Huh SK, Kim SS, Oh OJ, Min HY, et al. Suppressive effect of natural sesquiterpenoids on inducible cyclooxygenase(COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) activity in mouse macrophage cells. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2002, 21(2): 141-8.
8. Sayyah M, Sarokhani G, Peirovi A, Kamalinejad M. Analgesic and anti-inflammatory activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* Linn. Phytother Res 2003; 17: 733-6.
9. Da cunha FM, Frode TS, Mendes GL, Malheiros A, Cechinel FV, Yunes RA, et al. Adittional evidence for the anti-inflammatory & anti-allergic properties of the sesquiterpene polygodial. Life Sci 2001;70(2): 159-69.
10. Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. Pain 1989; 38: 347-52.
11. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: Aquantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rat and cats. Pain 1977; 4: 161-74.
12. Sayyah M, Mandgary A, kamalinejad M. Evaluation of the anticonvulsant activity of the seed acetone extract of *Ferula gummasa* Boiss. against seizures induced by pentylene tetrazole and electroconvulsive shock in mice. Journal of Ethnopharmacology 2002; 82: 105-9.
13. Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. Brain Res 1990; 535: 155-8.
14. Jeremy NC. The mechanism of action of NSAIDs in analgesia. Drugs 1996; 52(5): 13-23.
15. Santos ARS, Vedana EMA, Freitas GAG. Antinociceptive effect of Meloxicam, in neurogenic and inflammatory nociceptive models in mice. Inflamm Res 1998;47: 302-7.
16. Pinaridi G, Sierralta F, Miranda HF. Atropine reverses the antinociception of NSAIDs drugs in the tail-flick test of mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior 2003; 74: 603-8.