

## بررسی اثر عصاره هیدروآتانولی ریزوم زنجبیل (*Zingiber officinale*) بر بی دردی

### ناشی از مرفین در موش های صحرائی نر بالغ

علی گمار<sup>۱\*</sup>، ناصر میرازی<sup>۱</sup>، مجتبی گمار<sup>۲</sup>

(۱) گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه بوعلی سینا همدان

(۲) گروه اتاق عمل، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش همدان

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۸/۱۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۵/۱۳

#### چکیده

**مقدمه:** در راه های مبارزه با درد، علاوه بر نقش داروهای شیمیایی، به نقش داروهای گیاهی مانند زنجبیل نیز باید توجه داشت. مرفین یک داروی ضد درد رایج می باشد. در این مطالعه به بررسی اثر عصاره هیدروآتانولی ریزوم زنجبیل بر بی دردی ناشی از مرفین پرداخته می شود.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه از موش های صحرائی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی  $150 \pm 15$  گرم استفاده گردید. موش ها به صورت تصادفی به شش گروه شش تایی تقسیم بندی شدند. ۳۰ دقیقه بعد از تجویز، موش ها مورد آزمون Tail-flick قرار گرفته و نتایج حاصله به صورت  $mean \pm SEM$  و توسط آزمون های آماری آنالیز واریانس یک طرفه (One way ANOVA) و تست Tukey تجزیه و تحلیل شد. اختلافات داده ها با  $P < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته های پژوهش:** مرفین، عصاره زنجبیل و ترکیب عصاره+مرفین در تمامی گروه های دریافت کننده مورد آزمون توانست در تست Tail-flick اثرات ضددردی داشته باشد ( $P < 0.001$ ) عصاره توانست اثرات ضد دردی مرفین را تقویت نماید ( $P < 0.05$ ).

**بحث و نتیجه گیری:** مشاهدات ما نشان داد که زنجبیل احتمالاً از طریق دخالت در سیستم مرکزی درگیر در مسیریهای درد می تواند باعث کاهش درد در موش های صحرائی شود. می توان ادعا کرد که عصاره زنجبیل باعث افزایش اثرات ضد دردی مرفین شده است. هم چنین با توجه به عوارض مصرف مرفین، می توان از ترکیب عصاره زنجبیل و مرفین جهت کاهش درد استفاده نمود که در این صورت با کاهش میزان مصرف مرفین اثرات جانبی کمتری در بر خواهد داشت.

**واژه های کلیدی:** عصاره هیدروآتانولی زنجبیل، درد، مرفین

\* نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه بوعلی سینا همدان

## مقدمه

درد احساسی است نامطلوب که در اثر آسیب وارده به بافت های مختلف ایجاد می شود. درد به عنوان عامل هشدار دهنده ای است که وجود یا احتمال وجود خطر را در یک عضو نشان می دهد، (۱). درد عمدتاً به دو صورت حاد و مزمن بروز می کند که در هر صورت باعث ایجاد مشکلاتی در بدن انسان می شود که می تواند به عنوان یک عامل محدود کننده یا ناتوان کننده مانع از انجام فعالیت های روزمره شود. به همین علت انسان از زمانی که درد را شناخت در پی پیدا کردن راهی برای یافتن علت آن و چگونگی برطرف کردن آن بوده است، (۲). در طی یک بررسی به عمل آمده توسط انجمن درد آمریکا فقط در این کشور پنجاه میلیون نفر در سنین مختلف از درد رنج می برند که برای کنترل آن ها بیش از صد میلیون دلار هزینه می شود، (۳).

همان طور که گفته شد درد به دو صورت حاد و مزمن خود را نشان می دهد. درد حاد ناشی از یک صدمه سریع و ناگهانی در یک عضو است که با از بین رفتن عامل ایجاد کننده آن درد هم از بین می رود. در حالی که درد مزمن طولانی مدت بوده و ناشی از صدمه ایجاد شده در طی زمان طولانی است که عوارض آن صدمه منجر به درد مزمن می شود که تا عارضه باقی است درد هم وجود دارد. گر چه در راه های مبارزه با درد همواره داروهای شیمیایی مدنظر بوده است اما نقش داروهای گیاهی را نباید فراموش نمود که در طی قرون مختلف جایگاه ویژه ای را نیز به خود اختصاص داده است، (۲). با وجود پیشرفت علم داروسازی و داروهای شیمیایی فراوان در جهت تسکین درد، استفاده از داروهای گیاهی به دلیل داشتن عوارض کمتر، قابلیت دسترسی آسان تر و نیز مقرون به صرفه تر بودن توصیه می شود، (۴). هم چنین با توجه به اثرات سوء داروهای شیمیایی در دهه های اخیر، دانشمندان و محققان توجه خود را روی اثرات درمانی گیاهان معطوف نموده اند.

در حال حاضر کنترل درد با استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) و داروهای ضد درد اپیوئیدی صورت می گیرد و شواهد زیادی مبنی بر دخالت سیستم های نوروشیمیایی مانند سیستم اپیوئیدی در کنترل درد وجود دارد، (۵). داروهای اپیوئیدی به ویژه مرفین کارایی بالایی در تسکین درد حاد و مزمن دارند. اما استفاده مکرر از مرفین سبب کاهش تدریجی اثرات آن می شود، به طوری که برای رسیدن به همان تاثیر فرد به مقدار بیشتری از آن ماده نیاز پیدا می کند، (۶)، در این پدیده سطح پروتئین

هایی مانند پروتئین کیناز C، کلسیم کالمودولین، پروتئین کیناز A و پروتئین کینازهای وابسته به cGMP که نقش فسفریله کردن کانال N-متیل D-آسپاراتات را دارند افزایش پیدا می کند. در نتیجه میزان نیتریک اکساید زیاد شده و مسیر NO/cGMP/PKG شروع می شود، (۷). تزریق مکرر مرفین سبب ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی این دارو و حتی هیپرآلجری می شود، (۸). تحمل، پس از مصرف مکرر دارو باعث می شود که نیاز به میزان بیشتری از دارو برای رسیدن به همان تاثیرات اولیه احساس شود، (۹) زنجبیل با نام علمی *Zingiber officinale* یکی از اعضاء خانواده Zingiberaceae می باشد. این گیاه امروزه در سراسر مناطق حاره ای مرطوب مخصوصاً هند که بزرگ ترین تولید کننده است کشت می شود. هندی ها و چینی ها از زنجبیل به خصوص ریزوم آن، بیش از ۵۰۰۰ سال برای درمان بسیاری از بیماری ها استفاده می کردند. زنجبیل هزاران سال برای درمان بیماری های متعددی مانند سرماخوردگی، تهوع، آرتروز، میگرن، سرطان، آسم، زوال عقل، کولیت اولسراتیو، دیابت، و فشارخون بالا استفاده می شده است، (۱۰، ۱۱).

زنجبیل هم چنین دارای خاصیت ضد دردی، آرام بخشی، ضد تب و ضد باکتری در حیوانات دارد، (۱۲). زنجبیل در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg می تواند التهاب را تعدیل نماید، (۱۳)

با توجه به اهمیت مطالعه در زمینه درد و تلاش در جهت افزایش آگاهی ها در این زمینه و کمک به توسعه علم در راستای ارتقاء سلامت عمومی و هم چنین با توجه به مشکلات مرتبط با استفاده از داروهای اپیوئیدی (مانند مقاومت به دارو، وابستگی، سرخوشی و سوء استفاده از دارو) و تلاش جهت یافتن دارویی جایگزین داروهای مخدر و با عنایت به این نکته که تاکنون محققین اثرات عصاره هیدروآلتانولی *Zingiber officinale* را بر بی دردی ناشی از مرفین بررسی نموده اند، بر آن شدیم تا این مطالعه را به انجام رسانیم که با انجام آزمایشات تکمیلی می توان آن را جایگزین داروهای شیمیایی ضد دردی نمود.

## مواد و روش ها

در این پژوهش که در حیوان خانه گروه بیولوژی دانشگاه بوعلی سینا به انجام رسید از ۳۶ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار که از موسسه سرم سازی رازی خریداری شده بودند استفاده گردید. حیوانات به حیوان خانه آزمایشگاه تحقیقاتی علوم جانوری دانشکده علوم متقل شدند. موش ها در طول پروژه در این مکان در دمای  $22 \pm 2$  و

ابتدا حیوان به مدت حدود ۴۵ دقیقه جهت تطابق، به صورت افقی در داخل محفظه مخصوص نگهداری قرار گرفت. آن گاه دم در معرض نور تابشی از یک منبع حرارتی قرار گرفته و مدت زمان تاخیر در پس کشیدن دم توسط یک کرنومتر دیجیتالی در دستگاه ثبت شد. در روز انجام تست با انجام ۳ بار آزمون TF به فواصل ۵ دقیقه یک بار، شدت جریان طوری تنظیم گردید که زمان تاخیر در پس کشیدن دم در حیوانات کنترل بین ۶-۵ ثانیه تعیین شود. میانگین زمان پس کشیدن دم در تمام گروه های حیوانات محاسبه شد.

یافته های به دست آمده از گروه های مورد آزمایش، با استفاده از نرم افزار SPSS vol.21 مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصله به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارزیابی و تجزیه و تحلیل شد. جهت مقایسه نتایج این پژوهش از آزمون های آماری آنالیز واریانس یک طرفه (One way ANOVA) و تست Tukey برای مقایسه دو به دو بین گروه ها، استفاده شد. اختلافات داده ها با  $P < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

#### یافته های پژوهشی

نتایج حاصل از این آزمون: به صورت میانگین میزان TFL ثبت شده در طی آزمون Tail flick گزارش گردید که نتایج آنالیزهای آماری مربوط به آن در جدول زیر ارائه شده است. بر اساس آنالیز داده ها و انجام آزمون های آماری مشاهده شد که تمامی گروه های مورد آزمون در مقایسه با گروه کنترل دارای اختلاف معناداری می باشند بدین معنی که تجویز مرفین، عصاره و ترکیب مرفین+عصاره توانستند اثرات ضد دردی کاملاً بارزی را از خود بروز دهند. ( $P < 0.001$ ) (نمودار شماره ۱)

هم چنین در این مطالعه دیده شد که بین گروه دریافت کننده عصاره زنجبیل با دوز ۱۰۰ mg/Kg تفاوت معنادار بود. ( $P < 0.001$ ) همان طور که در نمودار شماره ۲ نیز مشاهده می گردد بین گروه های دریافت کننده مرفین و عصاره با دوز ۲۰۰ mg/Kg اختلاف معنی دار می باشد. ( $P < 0.01$ )

بین گروه دریافت کننده مرفین با دوز ۱ mg/Kg و گروه دریافت کننده ترکیب مرفین+عصاره (۱۰۰ mg/Kg) تفاوت معنی داری مشاهده نگردید. اما اختلاف بین گروه دریافت کننده مرفین و گروه دریافت کننده ترکیب مرفین+عصاره (۲۰۰ mg/Kg) معنادار بود. ( $P < 0.05$ ) این نتایج را می توان در نمودار شماره ۳ نیز مشاهده نمود.

شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و هیچ گونه محدودیتی از نظر مصرف آب و غذا نداشتند. جهت تطبیق با محیط آزمایشگاه به مدت یک هفته قبل از انجام آزمایش در این مکان قرار داده شدند و تمام مسائل اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این پروژه با نهایت دقت رعایت گردید.

در اواخر تابستان ریزوم گیاه زنجبیل از فروشگاه های میوه و تره بار سطح شهر همدان تهیه گردیده و پس از شناسایی توسط متخصص گیاه شناسی به آزمایشگاه منتقل و پس از خرد کردن، در تاریکی و در معرض هوای جاری خشک شد. سپس به وسیله آسیاب پودر شده و در بشر حاوی محلول آبی اتانول ۸۰ درصد به مدت دو هفته قرار داده شد. محتویات بشر دو بار در هر روز توسط هم زن شیشه ای بهم زده می شد. بعد از گذشت مدت زمان مذکور محتویات ظرف توسط کاغذ صافی فیلتر گردید و محلول حاصله در دستگاه روتاری، در دمای ۸۰ درجه سانتی گراد و دور متوسط قرار گرفت. پس از تغلیظ و حذف حلال، عصاره حاصله به مدت یک روز زیر هود قرار داده شد تا به صورت کامل خشک شود. عصاره آماده به فریزر منتقل گردید. داروی مرفین سولفات نیز به صورت ویال های ۱۰ mg/ml ساخت کارخانه جات داروپخش ایران از معاونت غذا و داروی استان همدان تهیه گردید.

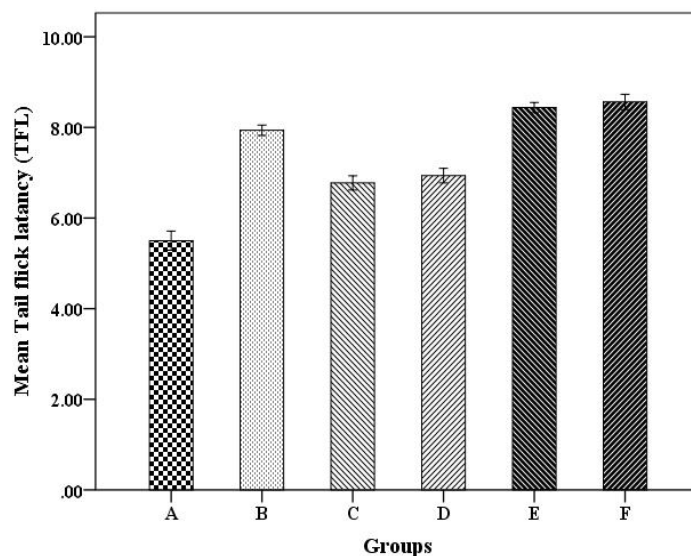
موش ها به صورت تصادفی به شش گروه شش تایی تقسیم بندی شدند: (A) گروه کنترل، (B) گروه دریافت کننده مرفین با دوز ۱ mg/kg، (C) گروه دریافت کننده عصاره با دوز ۱۰۰ mg/kg، (D) گروه دریافت کننده عصاره با دوز ۲۰۰ mg/kg، (E) گروه دریافت کننده مرفین (۱ mg/kg) + عصاره (۱۰۰ mg/kg)، (F) گروه دریافت کننده مرفین (۱ mg/kg) + عصاره (۲۰۰ mg/kg).

جهت تجویز عصاره، مقدار کافی و مشخص از آن در سالیان حل شد. به گروه های مورد آزمون، دوزهای مورد نظر عصاره به طریقه گاواژ، یک ساعت قبل از تزریق مرفین به حیوان خوراندن شده و مرفین نیز از طریق تزریق داخل صفاقی (i.p) تجویز شد.

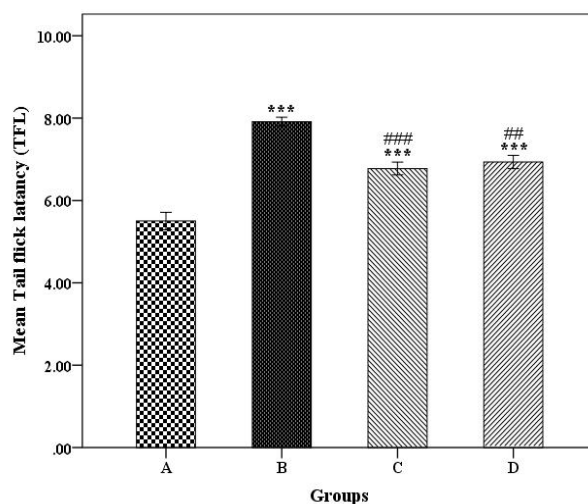
پس از گذشت ۳۰ دقیقه از تجویز، برای تعیین آستانه درد حرارتی در حیوانات با استفاده از دستگاه Tail-Flick (TF) ساخت شرکت برج صنعت ایران استفاده گردید. هر حیوان دو بار، در ابتدا و انتهای دوره آزمایش از نظر پاسخ دهی به محرک دردآور حرارتی، مورد آزمون قرار گرفت. آزمون بر اساس مدل ارائه شده توسط لی و مک کارتی انجام شد (۱۴). روش آزمون به این صورت بود که در

بین گروه های دریافت کننده عصاره در دو دوز مختلف اختلاف معنی داری مشاهده نگردید. به همین ترتیب بین گروه های دریافت کننده ترکیب مرفین+عصاره در هر دو دوز مورد مصرف هیچ گونه اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

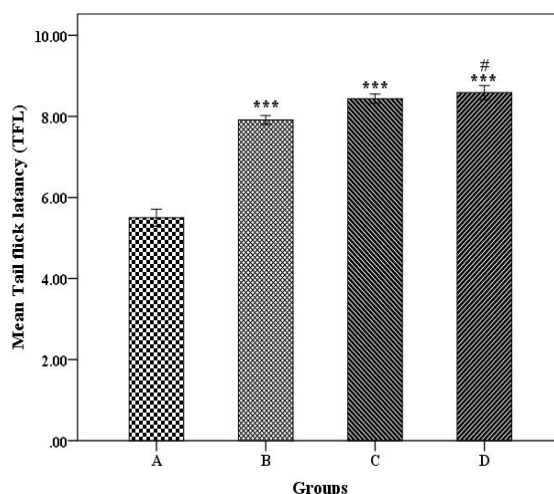
همان گونه که در نمودار شماره ۱ نیز کاملاً مشخص می باشد بین هر دو گروه دریافت کننده عصاره زنجبیل و گروه های دریافت کننده ترکیب مرفین+عصاره در هر دو دوز اختلاف کاملاً معنادار بود. ( $P < 0.001$ )



نمودار شماره ۱. مقایسه TFL در گروه های مورد آزمون و مقایسه کلی همه آن ها با یکدیگر. (A گروه کنترل، B گروه دریافت کننده مرفین با دوز ۱ mg/kg، C گروه دریافت کننده عصاره با دوز ۱۰۰ mg/kg، D گروه دریافت کننده عصاره با دوز ۲۰۰ mg/kg، E گروه دریافت کننده مرفین (۱ mg/kg) + عصاره (۱۰۰ mg/kg)، F گروه دریافت کننده مرفین (۱ mg/kg) + عصاره (۲۰۰ mg/kg). مقادیر بیانگر «mean ± SEM» مربوط به (n=6) موش صحرایی نر نژاد ویستار است.



نمودار شماره ۲. مقایسه TFL در گروه های کنترل و دریافت کننده مرفین و عصاره. (A گروه کنترل، B گروه دریافت کننده مرفین با دوز ۱ mg/kg، C گروه دریافت کننده عصاره با دوز ۱۰۰ mg/kg، D گروه دریافت کننده عصاره با دوز ۲۰۰ mg/kg). مقادیر بیانگر «mean ± SEM» مربوط به (n=6) موش صحرایی نر نژاد ویستار است. ( $P \leq 0.001$ :\*\*\*,  $P \leq 0.01$ :\*\*)



نمودار شماره ۳. مقایسه TFL در گروه های کنترل و دریافت کننده مرفین و مرفین+عصاره. (A گروه کنترل، B گروه دریافت کننده مرفین با دوز ۱ mg/kg، C گروه دریافت کننده مرفین+عصاره (۱۰۰ mg/kg)، D گروه دریافت کننده مرفین+عصاره (۲۰۰ mg/kg). مقادیر بیانگر «mean ± SEM» مربوط به (n=6) موش صحرایی نر نژاد ویستار است. (\*P≤0.05, \*\*\*P≤0.001)

### بحث و نتیجه گیری

درد احساسی است نامطلوب که در اثر آسیب وارده به بافت های مختلف ایجاد می شود و به عنوان عامل هشدار دهنده ای است که وجود یا احتمال وجود خطر را در یک عضو نشان می دهد، (۱). در این تحقیق از موش های نر بالغ نژاد ویستار استفاده گردید که سیستم عصبی آن ها به طور کامل رشد کرده است. در مدل آزمون پس کشیدن دم محرک حرارتی دردزا به طور مستقیم گیرنده های پوستی حس درد را تحریک کرده و ایمپالس های درد در مسیر انتقال خود به مراکز بالاتر در سطح نخاع و تنه مغز در معرض تعدیل قرار می گیرند. (۱۵)

مرفین از زمان های بسیار دور به عنوان یک مسکن بسیار موثر مورد استفاده بوده است. اثر ضد دردی مرفین ناشی از متصل شدن مرفین به گیرنده های اپیوئیدی در مناطقی از مغز مانند تالاموس، ساقه مغزی و نخاع که در مسیر درد قرار دارند می باشد. اتصال مرفین به این مناطق در مسیر درد منجر به اثرات ضد دردی می گردد. بسیاری از محققین معتقدند که مرفین از طریق مهار آنزیم آدنیلات سیکلاز اثر ضد دردی را ایجاد می کند، (۱۶). در مطالعه حاضر نیز اثرات ضد دردی مرفین در موش های صحرایی نر مشاهده گردید.

هم چنین در این مطالعه مشاهده کردیم که عصاره هیدروالکلی ریزوم گیاه زنجبیل اثرات قابل ملاحظه ای در کاهش درد در موش های صحرایی نر بالغ داشت که یافته

موجود مویید این است که عصاره زنجبیل توان تقویت مسیره های عصبی مرکزی مهارکننده درد را دارد. اثر عصاره زنجبیل بر کاهش شدت درد در آزمون پس کشیدن دم، که این آزمون مربوط به تحریک مستقیم گیرنده های حس درد می باشد و تحت تاثیر مسیره های نزولی مهار درد در سطح نخاع و تنه مغز قرار دارد، (۱۵)، می تواند ناشی از اثرات آنتی کولینرژیکی ترکیبات موجود در آن باشد که مسیره های نزولی مهارکننده درد در سیستم عصبی مرکزی را تقویت می کنند، (۱۷). هم چنین این تاثیرات می تواند ناشی از مهار انتقال درد در شاخ خلفی نخاع و در اثر ترکیبات مهارکننده عصاره نظیر گابا و گلیسین صورت گرفته باشد. گیرنده های مگاتروپیک گابا در سطوح مختلف تنه مغز و نخاع از انتقال هر دو نوع درد حاد و مزمن جلوگیری می کنند، (۱۹، ۱۸). همین طور اثرات ضد دردی گیاهان را می توان به وجود اثرات خواب آوری اسیدهای آمینه موجود در عصاره و افزایش سطح سروتونین و ملاتونین مرتبط دانست، (۲۱، ۲۰). لازم به ذکر می باشد که بر اساس گزارش ها ترکیبات موجود در عصاره زنجبیل دارای ویژگی آنتاگونیست گیرنده H3 می باشد، (۲۲). گزارش هایی مبنی بر اثرات آنتاگونیست های گیرنده H3 بر کاهش درد وجود دارد، (۲۳). مشخص شده است که سیستم عصبی هیستامینرژیکی نقش مهمی در کنترل درد دارد. در واقع گیرنده های هیستامینی که هم در محیط و هم در مرکز قرار دارند در تنظیم حس درد نقش مهمی ایفا می کنند. (۲۴)

هم چنین گزارش شده است که زنجبیل می تواند باعث بلوک شدن کانال های کلسیمی شود که می توان اثرات ضد دردی آن را به این امر نیز مرتبط دانست. (۲۵)

گزارشات متعددی مبنی بر اثرات ضد دردی ترکیبات آنتوسیانینی موجود در گیاهان وجود دارد. تجویز عصاره های گیاهی سرشار از این مواد در کاهش درد در هر دو فاز حاد و مزمن تاثیر مثبت داشته است، (۲۶). آنتوسیانین ها مشتقات گلیکوزیدی پلی هیدروکسیل و متوکسیل نمک های ۲- فنیل بنزوپیریلوم، رنگ دانه غیر سمی و محلول در آب می باشند که به طور گسترده ای در طبیعت یافت می شود و رنگ های قرمز، آبی، بنفش، ارغوانی و سیاه در بسیاری از میوه ها، سبزیجات و گل ها مربوط به آن می باشد. امروزه به دلیل روشن شدن خواص فراوان نظیر فعالیت های آنتی اکسیدانی و ویژگی های فیزیولوژیکی مختلف از جمله خواص ضد سرطانی، ضد التهابی، ضد حساسیت و پیشگیری از انسداد شریان قلب، کاهش کلسترول و خاصیت ضد دیابتی و... مصرف آنتوسیانین ها در دنیا بسیار مورد توجه قرار گرفته است، (۲۷). این ترکیبات آنتی اکسیدان های بسیار قدرتمندی هستند که با مهار سیکلواکسیژنازها و لپو اکسیژنازها می توانند باعث سرکوب مسیرهای مرتبط با درد شوند، (۲۸). ریزوم زنجبیل حاوی ۱ تا ۴ درصد روغن فرار و التورزین می باشد. هیدروکربن های سزکویی ترپن شامل  $\beta$ -R-curcumene, zingiberne,  $\beta$ -bisabolene, sesquiphellandrene و آلدئیدها و الکل های مونوترپن نیز در ترکیبات این گیاه دیده شده است، (۲۹). مطالعات متعدد نشان داده است که ترکیبات فنولی و آنتوسیانین های موجود در زنجبیل شامل gingerdion, shoagol, Gingerol, Neuroprotective فراوانی مشتمل بر خاصیت ضد دردی، آرام بخشی و بهبود حافظه و یادگیری ناشی از پروسه پیری در موش های صحرايي دارد، (۲۹، ۳۰). quercetin, rutin, catechin, epicatechin, naringenin, kaempfero ترکیبات فلاونوئیدی موجود در زنجبیل می باشند، (۳۱). فلاونوئیدها با مهار فعالیت گیرنده های N-متیل -Dآسپاراتات، سبب کاهش کلسیم داخل سلولی شده و به دنبال آن فعالیت نیتریک اکساید سنتتاز و فسفولیپاز A<sub>2</sub> وابسته به کلسیم کاهش می یابد. بدین گونه از طریق کاهش میزان نیتریک اکساید و پروستاگلاندین ها، اثرات ضد التهابی و ضد دردی خود را اعمال می کنند، (۳۲). گزارش شده است که تاثیرات ضد التهابی فلاونوئیدها ناشی

از مهار سیتوکین های التهابی نظیر فاکتور نکروز توموری (TNF) که از ماکروفاژهای فعال در التهاب ترشح می شوند و سبب افزایش پروتاگلاندین ها می گردند، می باشد، (۳۳). برخی از فلاونوئیدها نیز از طریق مهار کاتکول O-متیل ترانسفراز و حفظ کاتکول آمین ها خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی خود را اعمال می کنند، (۳۴). گزارشات مبنی بر اثرات زنجبیل بر کاهش درد در استئوآرتریت و هم چنین درد دیسمنوره در افراد بالغ وجود دارد که این اثر را به تاثیرات Gingerol موجود در این گیاه به عنوان مهارکننده سیکلواکسیژناز و لپو اکسیژناز مرتبط دانسته اند، (۳۵، ۳۶). gingerdion, shoagol و gingerdion ها (از ترکیبات تشکیل دهنده زنجبیل)، مهارکننده های قوی PG از طریق مهار سیکلواکسیژنازها و لپو اکسیژنازها می باشند و از متابولیسم اسید آراشیدونیک جلوگیری می کند، (۳۷). هم چنین همان گونه که اشاره شد این ترکیبات می توانند از طریق مهار نیتریک اکساید سنتتاز باعث مهار مسیرهای التهابی شده و اثرات ضد دردی خود را اعمال نمایند، (۳۸). بنا بر این می توان اثرات ضد دردی زنجبیل را به وجود ترکیبات فلاونوئیدی در آن مرتبط دانست.

در این پژوهش برای کاهش درد به عنوان کنترل مثبت از داروی مرفین استفاده گردید. گیرنده های مرفین در سیستم عصبی شامل گیرنده های  $\mu$ , k1, k3 هستند. اما مرفین بیشتر تمایل به گیرنده های  $\mu$  در بخش هایی که سبب تعدیل درد دخالت دارند مانند کورتکس آمیگدال، هیپوتالاموس، ماده خاکستری دورقناتی و نورون های موجود در شاخ پشتی نخاع بیشتر می باشد. مرفین باعث کاهش آزادسازی گلوتامات در نورون های درجه اول در نخاع می شود. این اثر بازدارندگی به صورت مستقیم و به طور پس سیناپسی از طریق فعال شدن فسفولیپاز C و مهار آنزیم آدنیلات سیکلاز شده که در نهایت موجب باز شدن کانال های پتاسیمی و خروج پتاسیم و بسته شدن کانال های کلسیمی ولتاژ بالا می شود. در نتیجه غشاء هیپرپلاریزه شده و تولید نیتریک اکساید مهار می گردد، (۳۹). مرفین از آزاد شدن گابا جلوگیری کرده و سبب متوقف شدن درد می شود، (۴۰). هم چنین مرفین با تحریک گیرنده های  $\mu$  باعث فعال شدن سیستم نورآدرنژیک (گیرنده های  $\alpha_2$ -آدرنژیک)، سیستم سروتونرژیک و کاهش درد در سطح نخاع می شود، (۴۰، ۴۱). مشاهدات ما نشان داد که ترکیب عصاره و مرفین به صورت سینرژیک اثر گذاشته و دارای بیشترین اثر ضد

مرکزی درد دخالت کرده و باعث اثرات ضد دردی شود. با توجه به نتایج مطالعه کنونی و با عنایت به اثرات جنبی مصرف مرفین می توان پس از بررسی های بیشتر، از گیاه زنجبیل به عنوان یک داروی سرکوب کننده درد استفاده نمود و یا با شناسایی و جداسازی مواد موثره موجود در این گیاه که در مسیرهای درد درگیر هستند از آن ها به عنوان ترکیبات ضد درد استفاده کرد که این مهم با بررسی های آزمایشگاهی و بالینی بعدی تکمیل تر می گردد.

دردی می شود. می توان احتمال داد که این سینترژسم ناشی از اثر مشترک مرفین و عصاره در بلوکه کردن کانال های کلسیمی باشد. هم چنین این مطلب را می توان به اثرات جداگانه هر کدام از این ترکیبات مرتبط دانست. بدین گونه که همان طور که در بالا نیز اشاره کردیم مرفین به عنوان یک داروی ضد درد رایج می تواند باعث سرکوب مسیره های درد شده و عصاره نیز احتمالاً از طریق وجود ترکیبات آنتوسیانینی و فلاونوئیدی و به طور کلی ترکیبات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی خود می تواند در مسیره های

### References

1. Goldman L, Bennett JC. Cecil textbook of medicine. 21<sup>th</sup> ed. WB Saunders Co; 2000 P. 103.
2. Weiner RS. Pain management. 6<sup>th</sup> ed. American Academy of pain management; 2001.P. 3-9.
3. Wall PD, Melozoc R. Text boock of pain. second edit churchill livengstone; 1991.P. 1.
4. Attiso MA. Medicinal plants make a comeback. Unesco Cour 1979;7: 7-8.
5. Li X, Clark JD. Morphine tolerance and transcription factor expression in mouse spinal cord tissue. Neurosci Lett 1999; 272: 79-82.
6. Ekhtiari H, Behzadi A, Sadeqi M, Mirbaha H, Nowroozi L, Alavi A. Recognition and treatment of addiction. 1<sup>st</sup> ed. Tehran: Arjomand Publishing Co.; 2002.P.14-31.
7. Blednov YA, Stoffel M, Alva H, Harris RA. A pervasive mechanism for analgesia: Activation of GIRK2 channels. Pain 2003; 1: 277-82.
8. Islam AK, Cooper ML, Bodnar RJ. Interactions among aging, gender and gonadectomy effects upon morphine antiknockiception in rats. Physiol Behav 1993; 54: 45-54.
9. Bourne N. Managing acute pain in opioid tolerant patients. J Perioper Pract 2008; 18:498-503.
10. Iris F, Wachtel-Galor S. Herbal medicine biomolecular clinical aspects. 2<sup>th</sup> ed. by Taylor and Francis Group, LLC;2011.
11. Shirdel Z, Madani M. [Effect of anti-diabetic and anti lipidemic of ginger on diabetic rats induced by alloxan monohydrate and comparison with glibenclamide]. Iran Diabete Lipid J 2009; 9:7:1-15. (Persian)
12. Kavoli M, Tolit T. [Ginger (Zingiber officinale Roscoe) and non-conventional treatments]. J Med Plant 2002; 1:41-8. (Persian)
13. Mohsen K, Zahra K, Ehsan F, Mahshid A. [Effects of alcoholic extract of Zingiber officinalis rhizome on acute and chronic inflammation and pain in rats]. Koomesh 2011;12:159-66. (Persian)
14. Lee JH, McCarty R. Pain threshold in diabetic rats: effects of good versus poor diabetic control. Pain 1992; 50: 231-6.
15. D-Amour FE, Smith DL. A method for determining the loss of pain sensation. J Pharmacol Exp Ther 1941; 72: 74-9.
16. Gioiosa L, Chen X, Watkins R, Elizabeth A, Umeda A, Arnold P. Sex chromosome complement affects Nociception and analgesia in Newborn mice. J Pain 2008;10: 962-9.
17. Decker MW, Meyer MD, Sullivan JP. The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control. Expert Opinion on Investigational. Drugs 2001; 10: 1819-30.
18. Goudet C, Magnaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau RW. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. Brain Res Rev 2009; 60: 43-56.
19. Hossaini M, Duraku LS, Sarae E, Jongen JLM. Differential distribution of activated spinal neurons containing glycine and/or GABA and expressing c-fos in acute and chronic pain models. Pain 2010; 151: 356-65.
20. Evers EA, Brummer RJ, Backes WH, Nieuwenhoven MAV. The effect of acute tryptophan depletion (atd) on the activity and connectivity of an emotional arousal network during visceral pain. Gastroenterology 2008; 134: A-159.
21. Sommer C. Serotonin in pain and pain control. Handbook of behavioral neuro-

- ciency Vol 21. Elsevier BV; 2010.P. 457-71.
22. Vishwakarma SL, Pal SC, Veena S, Kasture SB. Anxiolytic and antiemetic activity of Zingiber officinale. *Phytother Res* 2002; 16:621-6.
23. Jalal IM, Kazuhiro T, Kazuhiko Y. Enhanced morphine-induced antinociception in histamine H3 receptor gene knockout mice. *Neuropharmacology* 2009;57:409-14.
24. Hasanein P. [Effects of chlorpheniramine and hydroxyzine administration, as histamine H1-receptor antagonists, on the nociception threshold of cholestatic rats]. *Hormozgan Med J* 2009; 3:13-20. (Persian)
25. Darvishzadeh-Mahani F, Esmaeili-Mahani S. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) prevents the development of morphine analgesic tolerance and physical dependence in rats. *J Ethnopharmacol* 2012;11: 901-7.
26. Jill MT, Navindra PS, Chengshui Z, Muraleedharan GN, Richard AM, Srinivasa NR. Tart cherry anthocyanins suppress inflammation-induced pain behavior in rat. *Behav Brain Res* 2004; 153: 181-8.
27. Tzulker R, Glazer I, Bar-Ilan I, Holland D, Aviram M, Amir R.. Antioxidant activity, polyphenol content and related compounds in different fruit juices and homogenates prepared from 29 different pomegranate accessions. *J Agric Food Chem* 2007;55:9559-7.
28. Ehrlich EW, Dallob A, DeLepeleire I, Riendeau D, Yuan W, Porras A, et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase 2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 336-47.
29. Ganiyu O, Ayodele J, Akinyemi AO. Antioxidant and inhibitory effect of red ginger (Zingiber officinale var. Rubra) and white ginger (Zingiber officinale Roscoe) on Fe<sup>2+</sup> induced lipid peroxidation in rat brain in vitro. *Exper Toxicol Pathol* 2012; 64: 31-6.
30. Naritsara S, Jintanaporn W, Supaporn M, Terdthai T, Nawanant P, Chuleratana B, et al. Zingiber officinale improves cognitive function of the middle-aged healthy women. Evidence-based complementary and alternative medicine. *J Med Plant* 2012; 2012: 62-9.
31. Ghasemzadeh A, Jaafar HZ, Rahmat A. Identification and concentration of some flavonoid components in Malaysian young ginger (Zingiber officinale Roscoe) varieties by a high performance liquid chromatography method. *Molecules* 2010;15:6231-43.
32. Dickenson AH. Neurophysiology of opioid poorly responsive pain. *Cancer Surv* 1994; 21: 5-16.
33. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Text book of pharmacology. 3<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 1999. P. 148-633.
34. Toker G, Kupeli E, Memisoglu M, Yesilada E. Flavonoids with antinociceptive and antiinflammatory activities from the leaves of Tilia argentea (silver linden). *J Ethnopharmacol* 2004; 95: 393-7.
35. Zitzer SF, Dawson JO. Seasonal changes in nodular nitrogenase activity of Alnus glutinosa and Elaeagnus angustifolia. *Tree Physiol* 1989; 5: 185-94.
36. Altman RD, Marcussen KC. Effects of ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthr Rheumat* 2001; 44: 2531-8.
37. Ozgoli G, Goli M, Moattar F, Valaie N. Comparing ginger with mefenamic acid and ibuprofen for the treatment of primary dysmenorrhea. *Pejouhesh* 2007; 31:61-65.
38. Facts and Comparisons Publishing Group. The review of natural products. 1<sup>st</sup> ed. St louis: Facts and Comparisons; 2001.P. 243-6.
39. Aktan F, Hennes S, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD, Ammit AJ. Gingerol metabolite and a synthetic analogue capsaicin inhibit macrophage NF-kappa B-mediated iNOS gene expression and enzyme activity. *Planta Med* 2006; 72:727-34.
40. Elisabetsky E, Amador TA. Analgesic activity of psychotria colorata muellarg alkaloids. *J Ethnopharmacol* 1995; 23: 77-83.
41. Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 565-75.
42. Davidson EM, Coggeshal RE, Carlto SM. Peripheral NMDA and non-NMDA glutamate receptors contribute to nociceptive behaviors in rat formalin test. *Neuroreport* 1997; 8: 641-6.



## Effect of Ginger (*Zingiber officinale*) Hydroethanolic Extract on Analgesia induced by Morphine in Adult Male Rats

Gomar A<sup>1\*</sup>, Mirazi N<sup>1</sup>, Gomar M<sup>2</sup>

(Received: August 4, 2013 Accepted: November 6, 2013)

### Abstract

**Introduction:** In addition to chemical drugs, the role of herbal remedies such as ginger should also be noted in fighting against pain. Morphine is a common pain medication. This study investigated the effect of ginger rhizome Hydroethanolic extract on analgesia induced by Morphine in adult male rats.

**Materials & Methods:** In this study, male Wistar rats in the weight range of  $150 \pm 15$  g were used. The mice were randomly divided into six groups of six. 30 min after prescription, the rats Tail-flick test was performed and the results were analyzed as mean  $\pm$  SEM and by ANOVA (One way ANOVA) and Tukey test. Data differences with  $P < 0.05$  was considered significant.

**Findings:** Results showed that the ginger extract relieved pain in tail-flick test in all receiving groups ( $P \leq 0.001$ ). The extract could increase the anti-pain effects of morphine ( $P \leq 0.05$ ).

**Discussion & Conclusion:** Our observations indicated that Ginger may interfere with the central system involved in pain pathways which can reduce pain in rats. In the way, Ginger extract can increase the analgesic effect of morphine. Also, due to the side effects of morphine, it can be combined with Ginger juice and to be used for relieving pain. By doing so, the reduction in morphine consumption will have fewer side effects.

**Keywords:** Ginger hydroethanolic extract, pain, morphine

1. Dept of Biology, Faculty of Basic Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamadan, Iran

2. Dept of Surgical Technology, Faculty of Para Medicine, Army University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

\* (Corresponding author)