کومش- جلد ۱۲، شماره ۲ (پیاپی ۳۸)، زمستان ۱۳۸۹

# بررسی اثرات عصاره الکلی ریزوم گیاه زنجبیل بر میزان درد و التهاب حاد و مزمن در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

محسن خلیلی [۱*](Ph.D)، زهرا کیاسالاری [۱](Ph.D)، احسان فرهادی [۲](M.D)، مهشید آگاه [۲](M.D)

۱- *دانشگاه شاهد، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی*

۲- *دانشگاه شاهد، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی*

## چکیده

**سابقه و هدف: روشهای درمانی جایگزین برای درمان بیماریهای مزمن و دردناک اهمیت زیادی دارد. گیاه زنجبیل در غذاهای مردم دنیا استفاده می شود و عصاره آن، واجد فعالیت های فارماکولوژیک زیادی است. هدف تحقیق کنونی، بررسی اثرات عصاره الکلی زنجبیل روی دو مدل مختلف التهاب و درد حاد و مزمن بود.**

**مواد و روش‌ها: برای ایجاد التهاب حاد از تزریق فرمالین به کف پای حیوان، تزریق گزیلن به گوش و اسیداستیک به‌داخل صفاق استفاده شد. برای ارزیابی میزان التهاب حاد، میزان نشت ایوانس بلو ، بعد از تزریق آن از طریق قلب، به داخل قطعات پا، گوش و مایع صفاق اندازه گیری شد. برای ایجاد التهاب مزمن یک قطعه پنبه استریل (۳۰mg) به‌مدت ۷ روز در ناحیه کشاله ران حیوان کاشته شد. سپس، پنبه خارج شده و پس از خشک شدن، مجددا وزن آن تعیین شد. تفاوت وزن پنبه بعد از ۷ روز به‌عنوان میزان التهاب مزمن در نظر گرفته شد. برای ایجاد و بررسی میزان درد حاد و مزمن از روش تزریق فرمالین به کف پای حیوان استفاده شد.**

**یافته‌ها: نتایج نشان داد که عصاره گیاه قادر است در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰mg/kg التهاب پا و صفاق را به‌شکل معنی‌داری کاهش دهد (P<۰/۰۵). همچنین، قطر پای ملتهب پس از درمان با عصاره گیاه (۴۰۰mg/kg) به طور معنی داری کاهش یافت. عصاره گیاه در دوز ۲۰۰mg/kg به میزان معنی داری التهاب مزمن را کاهش داد (P<۰/۰۰۱). نهایتا، عصاره گیاه (۲۰۰mg/kg) میزان درد حاد و مزمن را در آزمون فرمالین به طور معنی داری کم نمود (P<۰/۰۵).**

**نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد که عصاره الکلی گیاه زنجبیل دارای اثرات ضد التهابی و ضد دردی است. از این رو، استفاده از این عصاره به عنوان یک روش درمانی جایگزین می تواند میزان درد و التهاب را در افرادی که از بیماریهای بیمارهای مزمن رنج می برند کاهش دهد.**

**واژه‌های کلیدی: التهاب، درد، عصاره الکلی زنجبیل، موش صحرایی**

## مقدمه

التهاب به‌خصوص نوع مزمن آن از عوارض شایع بسیاری از بیماری‌هاست که در آن سیستم ایمنی بدن دچار تضعیف فعالیت می‌شود. این فرایند علاوه بر ایجاد مشکلات عفونی، روند بهبودی بیماری‌های وابسته را هم به تعویق می‌اندازد. امروزه با استفاده از داروهای شیمیایی رایج مانند انواع کورتیکوستروئید اگرچه در کاهش میزان التهاب گام‌های موثری برداشته شده، اما عوارض شدید این داروها کاملاً مشخص و اجتناب‌ناپذیر شده‌اند. از این‌رو تحقیقات جدید استفاده از طب مکمل به‌خصوص گیاه درمانی به‌عنوان درمان با هزینه کم و حداقل عوارض جانبی را معرفی می‌نماید [۱].

گیاه زنجبیل (Zingiber oficinalis, Z.o) از جمله گیاهان دارویی، به‌خصوص در کشور ایران می‌باشد، که در طب قدیم ایران به‌عنوان گیاه ضد آماس معرفی شده است [۲]. این گیاه به‌عنوان یکی از پر سابقه‌ترین گیاهان دارویی در علم پزشکی

* نویسنده مسئول، تلفن: ۸۸۹۶۴۷۹۲-۰۲۱ نمابر: ۸۸۹۶۶۳۱۰-۰۲۱

Email: najafabady@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۶/۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۵/۱۶



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19 ]

به‌خصوص در درمان التهاب در آرتریت می‌باشد [۳]. علی‌رغم گزارشات متعدد از اثرات ضد توموری این گیاه، مشخص شده بیش‌تر این اثرات از طریق مکانیسم‌های کاهنده التهاب صورت می‌گیرد [۴]. هم‌چنین تحقیقات متعدد نشان داده‌اند که در سطح سلولی عصاره گیاه قادر به تعدیل پاسخ‌های ایمنی تشدیدکننده التهاب می‌باشد [۶،۵]. در راستای اثرات ضد التهابی گیاه مذبور، اثرات ضد دردی القاء شده توسط اسید استیک توسط این گیاه هم نشان داده شده است [۷]. مشخص شده بیش‌تر اثرات موردی مثل کاهش چربی یا قند و به‌خصوص فعالیت‌های ضد سرطانی این گیاه هم از طریق مکانیسم‌های تعدیل پروسه‌های التهابی صورت می‌گیرد [۸]. در راستای اثرات ضد التهابی این گیاه گزارشات متعدد نشان داده‌اند ترکیبات فعال این گیاه مثل جینجرول، شوگول و کورکومین به‌خوبی توانایی مهار تولید پروستاکلاندین‌ها، نیتریت اکسید و حتی اینترلوکین‌های درگیر در التهاب را دارند [۹]. علاوه بر این‌ها و به‌طور اختصاصی‌تر آنزیم‌های تولیدکننده این مواد واسطه‌گر التهابی توسط مواد موثره گیاه زنجبیل مهار می‌شوند [۱۰]. با توجه به گزارشات فوق و با در نظر گرفتن این مطلب که اکثر گزارشات ارائه شده از این گیاه به‌صورت مدل‌های کلینیکی یا گزارش موردی ارائه شده، در تحقیق حاضر مدل تجربی- آزمایشگاهی برای اثر ضد درد و التهابی این گیاه در نظر گرفته شده است. با توجه به مسئله فوق در این مطالعه از چندین مدل التهاب برای بررسی التهاب مزمن و حاد استفاده شده است. مدل‌های التهاب حاد با تزریق فرمالین، گزیلن و اسید استیک می‌باشد که از جمله نمونه‌های استاندارد التهاب می‌باشد [۱۱]. از طرفی با توجه به اهمیت بررسی التهاب مزمن از مدل کاشت پنبه در ناحیه کشاله ران به عنوان یکی از مدل‌های خوب سنجش التهاب مزمن استفاده شده است [۱۲]. مدل ایجاد درد حاد و مزمن هم در جهت بررسی فرایند التهاب و هم راستایی این دو پدیده ایجاد و اثر گیاه بر آن بررسی شده است.

به‌طور کلی، با توجه به معضل درمان التهاب و درد به‌خصوص نوع مزمن آن‌ها و بر اساس گزارشات موجود مبنی بر احتمال واسطه‌گری گیاه زنجبیل در تخفیف التهاب و درد، هدف مطالعه حاضر ایجاد مدل تجربی و آزمایشگاهی برای مطالعه اثرات ضد درد و التهابی (حاد و مزمن) این گیاه بر روی حیوان آزمایشگاهی می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

**حیوانات.** در این مطالعه از موش‌های صحرایی (Rat) نر از جنس NMRI در محدوده وزنی ۳۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرائط دمایی و طول شب و روز یکسان با دسترسی آزاد به یک نوع آب و غذا نگهداری شدند. لازم به ذکر است از هر حیوان فقط در یک آزمون استفاده شد.

**گروه های مورد مطالعه.** به‌طور کلی در این تحقیق ۱۵۸ سر حیوان در دو گروه کنترل و تیمار (تجویز عصاره) قرار گرفتند. سپس هر یک از گروه‌ها وارد آزمون درد و انواع آزمون‌های التهابی شدند. در تحقیق حاضر چهار زیر گروه تحقیقاتی در بررسی التهاب حاد (پا، گوش و صفاق) و مزمن (کاشت پنبه در کشاله ران) وجود داشت و هم‌چنین سه دوز عصاره ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg جهت بررسی هر یک از انواع التهاب مورد استفاده قرار گرفت. در آزمون درد فرمالین، فقط موثرترین دوز عصاره (۲۰۰ mg/kg) مورد استفاده قرار گرفت.

**روش تهیه عصاره الکلی گیاه زنجبیل.** پس از تهیه ریزوم گیاه زنجبیل از فروشگاه‌های محلی و شناسایی دقیق آن ناخالصی‌های احتمالی موجود جدا گردید. ریزوم گیاه خشک شده مذبور کاملاً آسیاب شده به‌صورت پودر در آمد. سپس با نسبت ۱ به ۴ با الکل متانول ۷۰ درصد (مثلاً ۱۰۰ گرم پودر گیاه با ۴۰۰ cc الکل) به مدت ۲۴ ساعت در محیط آزمایشگاه نگه داشته شده و بعد از آن به‌وسیله کاغذهای صافی بزرگ و کوچک فیلتراسیون دقیق انجام گرفت. عصاره خالص در حمام بافتی ۵۰ $^{o}C$ قرار گرفته تا الکل آن تقریباً به‌طور کامل تبخیر شود. از عصاره خشک (۸ w/w g) به‌وسیله نرمال سالین غلظت‌های متفاوت بر حسب میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان تهیه و تجویز شد [۱۲].



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19 ]

**آزمون‌های التهابی مورد استفاده.** آزمون التهاب با فرمالین و سنجش التهاب با روش اسپکتروسکوپی:

این آزمون جهت بررسی التهاب حاد استفاده شد. در ابتدا فرمالین ۲/۵ درصد با حجم ۵۰ میکرولیتر به کف پای موش‌ها تزریق می‌شد. سپس حیوان توسط کتامین (۱۰۰mg/kg) بی‌هوش می‌شد. به‌دنبال آن عمل کانول‌گذاری در تراکه حیوان صورت گرفته و تنفس حیوان توسط دستگاه تنفس مصنوعی بر قرار شد. در مرحله بعد حیوان وارد مراحل جراحی شده با باز کردن ناحیه قفسه سینه و آشکار شدن قلب از طریق بطن چپ عمل تزریق ماده ایوانس بلو (۳۰mg/kg) انجام شد (این ماده متناسب با میزان التهاب از عروق ناحیه ملتهب گذشته و وارد فضای بین بافتی می‌شود). حدود نیم ساعت بعد از تزریق ایوانس بلو، پای حیوان از ناحیه مچ جدا شده، با قیچی به قطعات کوچک‌تر تبدیل و در ظرف حاوی استن+سولفات سدیم (۱درصد) به‌ترتیب به نسبت ۳/۵ به ۱/۵ قرار گرفت. ظرف محتوی پا به همراه محلول‌های مربوطه به‌مدت ۲۴ ساعت بر روی دستگاه شیکر افقی قرار گرفت (در این مدت ایوانس بلو از داخل پا وارد محلول استن+سولفات سدیم می‌گردد). ظروف حاوی پا و محلول‌های مربوطه به مدت ۵ دقیقه با دور ۲۰۰۰ سانتریفوژ شده و نهایتاً جذب نوری مایع سانتریفوژ شده در ۶۲۰ nm به کمک دستگاه اسپکتروفتومتر (Spectronic 20 Genesys)قرائت شد. میزان جذب نوری با توجه به میزان ماده رنگی نشان‌دهنده میزان التهاب می‌باشد. در گروه درمان، عصاره گیاه زنجبیل با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰mg/kg حدود ۲۰ دقیقه قبل از تزریق ایوانس بلو به‌صورت داخل صفاقی به حیوان تزریق شد.

**سنجش التهاب با اندازه‌گیری قطر پا.** در این روش تغییر قطر پای حیوان قبل و بعد از تزریق فرمالین در گروه‌های کنترل و درمان محاسبه گردید. با اندازه‌گیری قطر شکمی-پشتی اولیه پای حیوان با کمک کولیس، فرمالین ۲/۵ با حجم ۵۰µl در کف پای حیوان تزریق شد. یک ساعت پس از تزریق فرمالین مجدداً قطر افزایش یافته پا با کمک کولیس اندازه‌گیری و نهایتاً تغییرات قطر پا در هر گروه (در گروه‌های درمان عصاره ۳۰ دقیقه قبل از اعمال فرمالین تزریق می‌شد) محاسبه گردید. سپس با کمک فرمول زیر درصد مهار التهاب در گروه‌های درمان به‌دست می‌آمد [۱۳].

درصد مهار التهاب = (CT-CO) /C0 × 100

در این فرمول CT و CO به‌ترتیب میانگین التهاب در گروه‌های کنترل و درمان می‌باشد.

**آزمون التهاب حاد در گوش.** برای ایجاد التهاب حاد در گوش حیوانات از گزیلن (۰/۰۳ml) استفاده شد. برای این منظور پس از بی‌هوشی حیوان و برقراری تنفس مصنوعی از طریق تراشه گزیلن به‌صورت زیر پوستی بر روی لاله گوش حیوان تزریق شد. حدود یک ساعت بعد از تزریق گزیلن (تقریباً حداکثر بروز التهاب) ایوانس بلو (مشابه روش به‌کار برده شده در آزمون فرمالین) تزریق شد. گوش‌ها به‌شکل حلقوی از مرکز ناحیه التهاب بریده، تکه تکه و در محلول استن+سولفات سدیم قرار گرفته و نهایتاً جذب نوری محلول به‌دست آمده سنجیده شد. در حیوانات مورد درمان، عصاره گیاه زنجبیل مشابه دوزهای قبلی حدود ۲۰ دقیقه قبل از تزریق ماده رنگی به حیوانات تزریق شد.

**آزمون التهاب در صفاق (پریتونیت).** برای ایجاد التهاب در صفاق حیوانات، اسید استیک ۰/۰۷درصد با حجم ۱۰ml/kg به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد. پس از گذشت حدود ۲۰ دقیقه دقیقاً مطابق روش توضیح داده شده قبلی ماده رنگی آبی ایوانس تزریق، سپس مایع صفاق جمع آوری و جذب نوری آن قرائت شد. در این آزمون هم در گروه‌های درمان دوزهای عصاره در گروه‌های جداگانه به حیوانات تزریق شد.

**آزمون التهاب مزمن از طریق کاشت پنبه در ناحیه کشاله ران (Groin).** برای انجام این آزمون در ابتدا موش‌ها با داروی کتامن (۱۰۰mg/kg) بی‌هوش شدند. بعد از آن با ایجاد یک شکاف کوچک در ناحیه کشاله ران (در دو طرف)، قطعه‌ای پنبه (رول دندان‌پزشکی) با وزن ۳۰ mg آغشته به آمپی‌سیلین در این ناحیه کاشته شد. پس از بخیه کردن ناحیه برش خورده منتظر بهوش آمدن حیوان شدیم. حیوان به‌مدت ۷ روز در



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19 ]

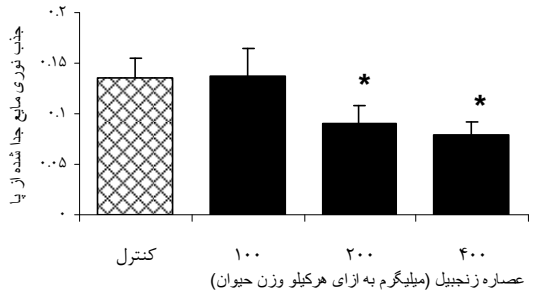
آزمایشگاه حیوانات نگهداری شد و پس از آن با بی‌هوشی مجدد و برش ناحیه کشاله ران پنبه‌های کاشته شده بیرون آورده شدند. پس از خشک شدن پنبه‌ها در درجه حرارت $^{o}C$ ۶۰ به مدت ۲۴ ساعت هر یک وزن شده، تفاوت وزن پنبه قبل و بعد از کاشت به عنوان میزان التهاب در نظر گرفته شد. در گروه معالجه، موثرترین دوز عصاره گیاه (۲۰۰ mg/kg) هر دو روز یک‌مرتبه به حیوان تجویز شد.

**آزمون درد فرمالین.** در تحقیق حاضر آزمون درد حاد و مزمن با تزریق فرمالین در کف پا صورت گرفت. در این روش فرمالین ۲/۵درصد با حجم ۵۰ میکرولیتر در کف پای حیوان تزریق و میزان شدت درد حیوان به‌ترتیب با اعداد صفر (بدون علامت)، ۱ (لنگ زدن هنگام حرکت)، ۲ (بالا گرفتن پای تزریقی هنگام حرکت) و ۳ (لیسیدن یا گاز گرفتن پای فرمالین گرفته) رتبه‌بندی شد. این آزمون به‌مدت ۶۰ دقیقه صورت گرفته و در هر دقیقه میانگین شدت درد ثبت می‌شود. دقایق ۱ تا ۱۵ پس از تزریق عمدتاً شدت درد بالا (درد حاد) و سپس نزول می‌کند. افزایش مجدد شدت درد که از دقایق پس از ۱۵ تا ۶۰ ادامه می‌یابد به عنوان درد مزمن شناخته می‌شود. البته لازم به‌ذکر است دقایق ۴۰-۱۵ و ۶۰-۴۰ را هم به‌ترتیب به‌عنوان فاز اولیه (Early phase) و ثانویه (Late phase) درد التهابی یا مزمن در نظر گرفته شد. علاوه بر رتبه‌بندی درد با روش مذکور برای تایید بیش‌تر اثر بخشی عصاره تعداد شمارگان فاز ۲ (بالا گرفتن پا) به‌عنوان فلینچ (Flinch) در حیوان‌های مورد آزمایش شمارش و مورد مقایسه قرار گرفت.

**آزمون های آماری.** نتایج هر یک از گروه‌ها بر حسب میانگین به‌اضافه انحراف معیار از میانگین (Mean±SEM) تعریف شد. سپس مقایسه بین دو گروه‌ها به‌کمک آزمون آنالیز واریانس و مقایسه تک تک گروه‌ها به‌وسیله آزمون کمکی توکی انجام پذیرفت. $P<0/05$ به‌عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

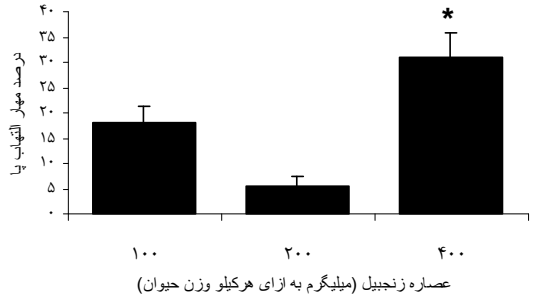
## نتایج

**اثر عصاره گیاه زنجبیل بر میزان التهاب ناشی از تزریق فرمالین.** مقایسه داده‌های جذب نوری محلول جدا شده از پای حیوانات گروه کنترل با گروه‌های عصاره گرفته نشان می‌دهد که تزریق عصاره گیاه زنجبیل در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰mg/kg حدود ۲۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین توانسته است میزان جذب نوری مایع جدا شده از پای ملتهب را به‌ترتیب به رقم ۰/۰۱۸ ± ۰/۰۹ و ۰/۰۱۳ ± ۰/۰۷۹ برساند که نسبت به گروه کنترل (۰/۰۲ ± ۰/۱۳۵) با حدود احتمالی $P<0/05$ کاهش معنی‌دار می‌باشد (شکل ۱)




شکل ۱. مقایسه میزان التهاب ناشی از تزریق فرمالین در دو گروه کنترل و درمان شده با عصاره گیاه زنجبیل. ستون‌ها میانگین جذب نوری ± انحراف معیار می‌باشند. ۱۲-۹ = n، $P<0/05$ * .

**از تزریق فرمالین.** همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود درصد مهار التهاب در گروه‌های درمان فقط در دوز ۴۰۰mg/kg بارز و میزان آن ۴/۶۵ ± ۳۱/۱۱ درصد به‌دست آمد که با $P<0/05$ معنی‌دار شد.

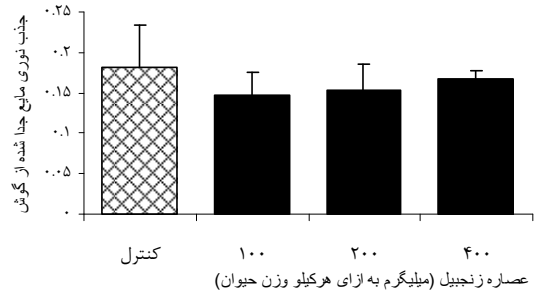



شکل ۲. مقایسه درصد مهار التهاب پا درمان نسبت به کنترل. ستونها درصد مهار التهاب ± انحراف معیار می‌باشند. ۱۲-۹ = n، $P< 0/05$ *



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19 ]

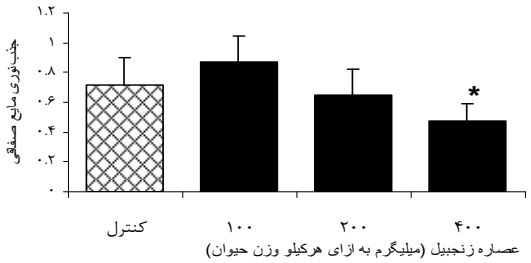
**اثر عصاره گیاه بر التهاب ناشی از تزریق گزیلن در گوش.** همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، مقایسه میزان جذب نوری محلول مستخرج از گوش‌های گروه کنترل با گروه‌های عصاره گرفته نشان می‌دهد تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه درمان شده با عصاره در هیچ‌یک از دوزهای کاربردی وجود ندارد. به این ترتیب می‌توان نتیجه گرفت عصاره گیاه زنجبیل در کاهش التهاب ناشی از تزریق گزیلن در گوش فاقد اثر بوده است.



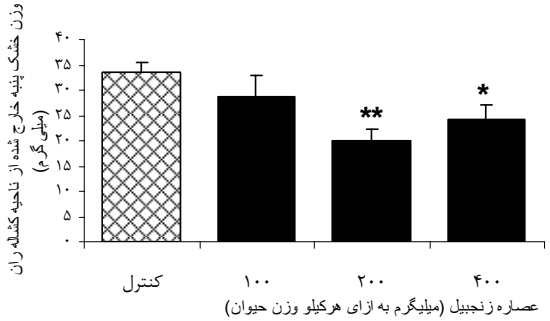

شکل ۳.مقایسه جذب نوری ماده رنگی ایوانس مستخرج از قطعات گوش حیوانات در دو گروه کنترل و درمان شده نشان داده شده است. n = ۹-۱۲

**اثر عصاره گیاه زنجبیل بر التهاب صفاقی (پریتونیت).** آنالیز آماری داده‌های ناشی از جذب نوری مایع جمع شده از صفاق به‌دنبال ایجاد التهاب به‌کمک تزریق اسید استیک در این ناحیه نشان می‌دهد که عصاره گیاه زنجبیل در دوز ۴۰۰mg/kg توانسته است میزان جذب نوری مایع صفاقی را از ۰/۱۸ ± ۰/۷۱۹ در گروه کنترل به مقدار ۰/۱۲ ± ۰/۴۷۵برساند (شکل ۴).

**اثر عصاره گیاه بر التهاب مزمن.** مقایسه آماری بین وزن پلیت کاشته شده در ناحیه کشاله ران موش‌های گروه عصاره گرفته با گروه کنترل نشان داد که متوسط وزن این پلیت‌ها در موش‌های عصاره گرفته در مقایسه با گروه کنترل در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰mg/kg کاهش معنی‌داری کرده است (نمودار شماره ۵). در حقیقت وزن پلیت در گروه‌های درمانی ۲۰۰ و ۴۰۰mg/kg به‌ترتیب ۲/۲۷ ± ۲۰/۱۱ و ۲/۸۴ ± ۲۴/۱۵ بوده که نسبت به گروه کنترل (۲/۱۴ ± ۳۳/۴) کاهش بارزی داشته است.

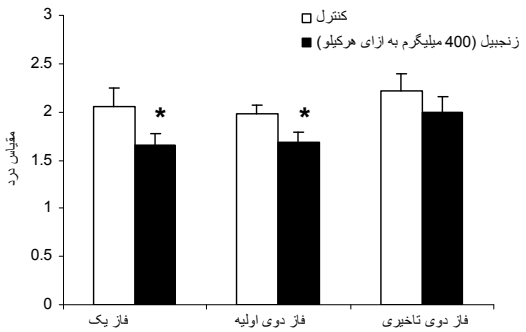



شکل ۴. مقایسه جذب نوری محلول آبی ایوان. ستونها میانگین جذب نوری ± انحراف معیار می‌باشند. n = ۹-۱۲، * P< ۰/۰۵




شکل ۵. التهاب مزمن ناشی از کاشت پلیت در ناحیه کشاله ران موش‌های صحرایی. ستون‌ها میانگین جذب نوری ± انحراف معیار می‌باشند. n=۹-۱۲، * P< ۰/۰۵.

**اثر تزریق عصاره گیاه زنجبیل بر میزان درد حاد و مزمن ناشی از تزریق فرمالین.** در شکل ۶ بررسی آماری آزمون فرمالین نشان داده شده است. مقایسه داده‌ها نشان می‌دهد میزان درد حاد و فاز اولیه درد مزمن ناشی تزریق فرمالین طی درمان با دوز موثره گیاه زنجبیل (۲۰۰mg/kg) به شکل معنی‌داری کاهش یافته است. میزان کاهش درد حاد به‌دنبال تزریق عصاره از مقدار ۰/۱۹ ± ۲/۰۵ در گروه کنترل به ۰/۰۹ ± ۱/۱۹ در گروه درمان رسید. هم‌چنین میزان اولیه فاز التهابی از مقدار ۰/۱۲ ± ۱/۹۸ در گروه کنترل به مقدار ۰/۰۹ ± ۱/۶۹ در گروه درمان کاهش یافته است.






[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19 ]

شکل ۶. مقایسه درد حاد و مزمن در گروه‌های کنترل و درمان با عصاره. ستون‌ها میانگین مقیاس درد ± انحراف معیار می‌باشند. n=۹-۱۲ و * P< ۰/۰۵

**اثر تزریق عصاره گیاه زنجبیل بر تعداد فلینچ ایجاد شده ناشی از تزریق فرمالین.** مقایسه تعداد فلینچ در موش‌های کنترل و درمان شده نشان می‌دهد که میزان بروز این پارامتر رفتاری درد به‌دنبال تزریق عصاره در فاز حاد (۰/۴۲ ± ۶) و فاز اولیه التهابی (۰/۷ ± ۴) نسبت به کنترل‌های خودشان که به‌ترتیب ۰/۷ ± ۱۳ و ۰/۵ ± ۸ بوده‌اند کاهش معنی‌دار پیدا کرده است.

## بحث و نتیجه‌گیری

التهاب به‌خصوص نوع مزمن آن مشکلات بالینی بسیاری را برای بیماران درگیر با آن بوجود آورده است. به همین منظور علی‌رغم روش‌های جدید و متنوع درمان التهاب یک گستره تحقیقاتی وسیع و پیچیده در این زمینه ایجاد شده است [۱۴]. تحقیقات انجام گرفته و یا در حال انجام سعی دارند روش‌های جدید، بهتر، موثرتر و با عوارض جانبی کم‌تر را به‌وجود آورند. به همین دلیل با وجود داروسازی پیش‌رفته و داروهای شیمیایی فراوان در جهت درمان التهاب و مشکل عدم توانایی موفق درمان التهاب به‌خصوص نوع مزمن آن و اثرات جانبی گسترده داروهای مصنوعی که گریبان‌گیر بیماران می‌باشد [۱۲]، در این تحقیق سعی شده از گیاهان دارویی به دلیل مقرون به صرفه بودن و هم‌چنین اثرات جانبی کم‌تر و از طرفی قابلیت دسترسی آسان‌تر استفاده شود [۱۵]. نتایج آزمایشات التهاب ایجاد شده توسط فرمالین نشان داد عصاره گیاه زنجبیل قادر است التهاب ناشی از تزریق فرمالین در کف پای حیوانات را به‌طور مشخص کاهش دهد. این نتیجه در راستای گزارشات شیمودا که اثرات ضد التهابی زنجبیل را بر روی التهاب ناشی از تزریق ادجوان در کف پای حیوان نشان داد [۱۰] و هم‌چنین اوجوول و همکاران که این اثر را به‌دنبال تزریق ماده التهاب‌زای آلبومین تخم‌مرغ نشان دادند می‌باشد [۹]. با توجه به این‌که التهاب ناشی از تزریق فرمالین بیش‌تر به‌علت آزاد شدن واسطه‌های التهابی محیطی بوده [۱۱] و این واسطه‌ها به دنبال فاز اول فرمالین یا فاز حاد که در آن گیرنده‌های درد تحریک می‌شوند آزاد می‌گرند [۱۶]، می‌توان چنین استدلال کرد که با توجه به گزارشات موجود از اثرات ضد دردی گیاه زنجبیل [۱۷،۷]، احتمالاً عصاره گیاه زنجبیل از طریق مهار آزادسازی واسطه‌های التهابی محیطی توانسته است میزان التهاب را کاهش دهد. معرفی و گزارش اخیر از ماده جینجرول به‌عنوان ترکیب موثره گیاه زنجبیل که توانایی قوی در مهار تولید پروستاکلاندین‌ها، لکوترین‌ها و کنین را به عنوان مهم‌ترین واسطه‌های التهابی دارد [۱۸] موید خوبی برای نتایج گرفته شده از تحقیق حاضر می‌باشد. علاوه بر این‌ها مهار آزادسازی انواع سیتوکین، TNF و اینترلوکین یک بتا که جزو واسطه‌های مهم التهابی می‌باشند توسط عصاره گیاه زنجبیل گزارش شده است [۱۹]. هم‌چنین کاهش فاکتور هسته‌ای کاپابی به‌عنوان ماده القاء شده در فرایندهای التهابی به‌وسیله اینترلوکین‌ها، توسط آنزیم کیناز فسفاتاز ۵ موجود در گیاه کاهش و سبب مهار التهاب می‌گردد [۱۹]. علاوه بر این‌ها گزارشات کلینیکی-تجربی مبنی بر استفاده کم‌تر داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی در افرادی که عصاره گیاه را استفاده کرده‌اند می‌تواند موید این نکته باشد که احتمالاً ترکیب خاص موجود در گیاه دارای اثرات ضد التهابی تقریباً مشابه با داروهای غیر استروئیدی می‌باشد [۲۰]، و یا این‌که توانسته است اثر این داروها در سطح گیرنده و یا از طریق افزایش نیمه عمر تقویت کند. در ادامه نتایج حاصل از این تحقیق تاثیر بارز عصاره به‌کار رفته در کاهش پریتونیت حاصل از تزریق اسیداستیک می‌باشد. با توجه به این‌که در التهاب ناشی از تزریق اسید استیک، اسید با افزایش نفوذپذیری غشاء مویرگی ناحیه صفاق سبب بالا رفتن نفوذپذیری مویرگی می‌گردد، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً عصاره گیاه توانسته است از میزان افزایش نفوذپذیری عروقی صفاق به‌دنبال تزریق اسید استیک به‌مقدار معنی‌داری بکاهد. با مقایسه داده‌های



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19 ]

التهاب فرمالینی و داده‌های مذبور نتیجه گرفته می‌شود که به احتمال زیاد کاهش نفوذپذیری عروقی یکی دیگر از مکانیسم‌هایی باشد که عصاره گیاه زنجبیل در کاهش میزان التهاب انجام می‌دهد. در تایید مطلب فوق گزارشات کاهش تولید NO و PGE2 توسط عصاره زنجبیل که در محیط کشت سلولی صورت گرفته [۱۰] و به‌عنوان واسطه‌های مهم در افزایش نفوذپذیری عروقی هستند تاییدی برای کاهش پریتونیت حاصل از تزریق اسید استیک در آزمایشات ما می‌باشد. در مورد التهاب مزمن یا کرونیک در ناحیه کشاله ران حیوان، عصاره گیاه زنجبیل در دوزهای بالا توانسته است به مقدار معنی‌داری این نوع التهاب را کاهش دهد. با توجه به آزاد شدن واسطه‌های التهابی به‌خصوص در نوع مزمن آن [۱۲] چنین نتیجه گرفته می‌شود که عصاره گیاه به مقدار معنی‌داری از آزاد شدن این واسطه‌ها جلوگیری نموده است. با توجه به تاثیر دوز عصاره در مقادیر بالا می‌توان نتیجه گرفت احتمالاً چون در التهاب مزمن سطح بالایی از واسطه‌های التهابی وجود دارد که می‌توانند اثر هم‌دیگر را تقویت نمایند، شاید مقدار بالای ترکیب موثره گیاه در دوزهای بالای مصرفی عصاره توانسته است مقداری از این واسطه‌های التهابی را بدون اثر کند. گزارشات موجود مبنی بر کاهش فعالیت کموتاکسیک و هیپراکتیو کننده توسط ترکیبات موثره زنجبیل [۲۱،۱۲] به‌عنوان شاخص‌ترین فعالیت‌های تشدیدکننده التهاب مزمن دلیل خوبی برای تاثیرپذیری گیاه بر این نوع التهاب می‌باشد، اگرچه کاهش ترکیبات لکوترینی و اینترلوکینی به‌عنوان پیش برنده‌های بعدی التهاب مزمن توسط عصاره گیاه زنجبیل را هم به‌عنوان عامل مهمی در پاسخ ضد التهابی گیاه می‌توان نام برد [۲۲] در مورد ناکارآمد بودن اثر عصاره گیاه در تخفیف التهاب حاد گوش می‌توان گفت اگرچه این التهاب از نوع حاد می‌باشد اما شاید میزان التهاب ایجاد شده در گوش توسط گزیلن برای اعمال اثر عصاره ناچیز بوده است. اگرچه خون‌رسانی کم‌تر در ناحیه گوش را هم نمی‌توان از نظر دور داشت. در ادامه نتایج تحقیق حاضر هم راستایی مشاهدات اثرات ضد التهابی عصاره با اثرات ضد درد حاد و مزمنی گیاه مذبور در آزمون با ماده فرمالین می‌باشد. این یافته در راستای گزارش ضد دردی گیاه زنجبیل توسط شیمودا و همکاران [۱۰] و هم‌چنین نتایج آزمایشات چان و کروباسیک می‌باشد [۸،۷]. هم‌چنین کاهش تولید واسطه‌های دردزا مثل سروتونین و آراشیدونیک اسید توسط گیاه [۲۳] دلیل دیگری برای اثر ضد دردی گیاه و گزارش تحقیق ما می‌باشد. علاوه بر این‌ها شاید بتوان اثرات ضد التهابی به‌خصوص نوع مزمن آن‌را به اثرات ضد درد حادی گیاه مربوط دانست، چنان‌چه گزارشات موجود نشان داده‌اند که بروز فاز حاد درد در تشکیل فاز ثانویه نقش اساسی دارد [۱۱]. بنابراین مهار این فاز در تخفیف فاز التهابی موثر خواهد بود. نهایتاً به این نکته اشاره می‌کنیم که اگرچه اثرات ضد دردی این گیاه می‌تواند در اثرات ضد التهابی آن (و بلعکس آن) نقش داشته باشد، اما به هرحال نقش مسقیم گیاه در فرایندهای آنالژزیک و تخفیف التهاب قابل توجه می‌باشد.

در کل داده‌های این مطالعه نشان می‌دهد که عصاره الکلی ریزوم گیاه زنجبیل قادر است درد و التهاب حاد و مزمن را کاهش دهد. و با توجه به کاهش میزان پریتونیت و قطر افزایش یافته پای فرمالینی به‌ترتیب می‌توان به احتمال کاهش نفوذپذیری عروقی و تولید واسطه‌های درد و التهاب به‌عنوان مهم‌ترین عوامل تخفیف‌دهنده التهاب و به‌دنبال آن درد اشاره کرد. در مورد میزان و مقدار رهایش واسطه‌های التهابی درگیر در روند التهاب و میزان اثر عصاره گیاه بر این واسطه‌ها بایستی تحقیقات تکمیلی (به‌خصوص ایمونولوژیک) انجام پذیرد. هم‌چنین در مورد مکانسیم بی‌دردی وابسته به التهاب یا غیر از آن بررسی‌های جانبی نیازمند است.

## تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از سرکار خانم فریبا انصاری کارشناس بخش عصاره‌گیری گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد که در تهیه عصاره گیاه زنجبیل زحمت فراوانی کشیده‌اند قدردانی می‌گردد.



[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19 ]

## منابع


[1] Khorasani A. Makhzanoladvieh. Islamic Republic Educational Publisher. 1982; 324-325.

[2] Riehemann K, Behnke B. and Schulze-Osthoff K. Plants extract from stinging nettle (urtica dioica), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NK-Kappa B. FEBS Lett 1999; 442: 89-94.

[3] Phan PV, Sohrabi A, Polotsky A, Hungerford DS, Lindmark L. and Frondoza CG. Ginger extract components suppress induction of chemokine expression in human synoviocytes. J Altern Complement Med 2005; 11: 149-154.

[4] Surh YJ, Park KK, Chun KS, Lee LJ, Lee E. and Lee SS. Anti-tumor-promoting activities of selected pungent phenolic substances present in ginger. J Environ Pathol Toxicol Oncol 1999; 18: 131-139.

[5] Grzanna R, Phan P, Polotsky A, Lindmark L. and Frondoza CG. Ginger extract inhibits beta-amyloid peptide-induced cytokine and chemokine expression in cultured THP-1 monocytes. J Altern Complement Med 2004; 10: 1009-1013.

[6] Tripathi S, Bruch D. and Kittur DS. Ginger extract inhibits LPS induced macrophage activation and function. BMC Complement Altern Med 2008; 8: 1.

[7] Chang HY, Sheu MJ, Yang CH, Lu TC, Chang YS, Peng WH. and et al. Analgesic Effects and the Mechanisms of Anti-Inflammation of Hispolon in Mice. Evid Based Complement Alternat Med 2009; 6: 1-6.

[8] Chrubasik S, Pollak S. and Black A. Willow bark extract, a useful alternative for the treatment of osteoarthritis: comment on the editorial by Marcus and Suarez-Almazor. Arthrities Rheum 2001; 44: 2461-2462.

[9] Ojewole JA. Analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of Zingiber officinale (Roscoe) rhizomes (Zingiberaceae) in mice and rats. Phytother Res 2006; 20: 764-772.

[10] Shimoda H, Shan SJ, Tanaka J, Seki A, Seo JW, Kasajima N. and et al. Anti-inflammatory properties of red ginger (Zingiber officinale var. Rubra) extract and suppression of nitric oxide production by its constituents. J Med Food 2010; 13: 156-162.

[11] Tjolsen A, Berge OG. Hunskaar S, Rosland JH. and Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. Pain 1992; 51: 5-17.

[12] Hoeesinzadeh H, Ramezani M. and Salmani G. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of Zataria multifera Boiss extract in mice and rat. Journal of Ethnopharmacology 2000; 73: 379-385. (Persian).

[13] Zhang GQ, Huang XD, Wang H, Leung AK, Chan CL, Fong DW. and Yu ZL. Anti-inflammatory and analgesic effects of the ethanol extract of Rosa multiflora Thunb. Hips. J Ethnopharmacol 2008; 118: 290-294.

[14] Andrew A, Chevallier MN. The encyclopedia of medicinal plant. London dorling Kindersley book, 1996; 171.

[15] Murray MD. and Brater DC. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1993; 33: 435-465.

[16] Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H. and Inoki R. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. Pain 1989; 38: 347-352.

[17] Kanth VR. and Diwan PV. Analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic activities of Sida cordifolia. Phytother Res. 1999; 13: 75-77.

[18] Lantz RC, Chen GJ, Sarihan M, Sólyom AM, Jolad SD. and Timmermann BN. The effect of extracts from ginger rhizome on inflammatory mediator production. Phytomedicine 2007; 14: 123-128.

[19] General practice study with nettle rxtract. Arthrosis patient need fewer non-steroidal anti-inflammatory drugs. MMW Fortschr Med 2002; 144: 52.

[20] Cytokines induce inflammation and cartilage degradation. Oral TNF-alpha blocker against arthrosis. MMW Fortschr Med 2002; 144: 64.

[21] Kanter M, Coskun O. and Budancamanak M. Hepatoprotective effects of Nigella sativa L and Urtica dioica L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. Word J Gastroenterol 2005; 11: 6684-6688.

[22] Aimbire F, Penna SC, Rodrigues M, Rodrigues KC, Lopes-Martins RA. and Sertié JA. Effect of hydroalcoholic extract of Zingiber officinalis rhizomes on LPS-induced rat airway hyperreactivity and lung inflammation. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2007; 77: 129-138.

[23] Koo KL, Ammit AJ, Tran VH, Duke CC. and Roufogalis BD. Gingerols and related analogues inhibit arachidonic acid-induced human platelet serotonin release and aggregation. Thromb Res 2001; 103: 387-397.


[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19 ]

# Effects of alcoholic extract of *Zingiber officinalis* rhizome on acute and chronic inflammation and pain in rats

Mohsen Khalili (Ph.D)[*1], Zahra Kiasalari (Ph.D)[1], Ehsan Farhadi (M.D)[2], Mahshid Agah (M.D)[2]

*1- Dept. of Physiology and Medicinal Plant Research Center, School of medicine, Shahed University, Tehran, Iran*
*2 - Dept. of Physiology, School of medicine, Shahed University, Tehran, Iran*

(Received: 29 Aug 2009 Accepted: 7 Aug 2010)

***Introduction:*** Patients with chronic, painful diseases often seek alternative therapy. The rhizome of *Zingiber (Z) officinalis* is a common constituent of diets around the world and its extracts have been reported to exhibit several pharmacological activities. We investigated the effects of alcoholic *Zingiber oficinalis* rhizome extract on two different models of acute and chronic inflammation and pain.

***Material and Methods:*** Formalin, xylen and acetic acid were used to induce acute inflammation in paw, ear and peritoneum, respectively. The amount of Evans' blue dye leakage into these tissues was used as an index of acute inflammation. For chronic inflammation, a piece of sterile cotton (30 mg) was impalnated into the groin region for a period of seven days. Following, the weight of the cotton piece before implantation is subtracted from the weight of the dried piece and used as an index of chronic inflammation. Finally**,** acute and chronic pain assessment was carried out via the formalin test protocol.

***Results:*** In acute inflammation model, the formalin-induced inflammation in paw and peritoneum was significantly ($P < 0.05$) reduced by the extract of *Z. oficinalis* rhizome at doses of 200 and 400 mg/kg. Also, the extract at the dose of 400mg/kg significantly ($P<0.05$) reduced the paw diameter. In chronic inflammation model, the extract at the dose of 200 mg/kg significantly ($P< 0.01$) dimished inflammation. Finally, both acute and chronic pain significantly ($P< 0.05$) suppressed by the extract at the dose of 200 mg/kg.

***Conclusion:*** Findings of this study indicate that alcoholic extract of *Z. oficinalis* has anti-inflammatory and antinociceptive effects. Thus, using the extract of *Z. oficinalis* could be a potential alternative therapy in ameliorating inflammation and pain in patients suffering from chronic diseases.

*Keywords:* Inflammation, Pain, Alcoholic extract, *Zingiber oficinalis*, Rats

* Corresponding author: Fax: +98 21 88966310 ; Tel: +98 21 88964792
najafabady@yahoo.com

[ Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19 ]