

## اثر ضد دردی عصاره متانولی ریزوم زردچوبه در موش صحرایی نر

نویسندگان:

آرین خانی<sup>۱</sup>، افسانه رنجبر<sup>۲\*</sup>

۱- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران  
۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی چهرم، چهرم

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.16, No.1, Spring 2018

### چکیده:

**مقدمه:** از ریزوم زردچوبه در طب سنتی گزارش‌های مختلفی در درمان التهاب، درد، اختلال‌های کبدی و اثرات آنتی‌اکسیدانی وجود دارد. در این تحقیق اثرات ضد دردی عصاره متانولی ریزوم زردچوبه بررسی و با اثرات ضد دردی سالیسیلات سدیم مقایسه شد.

**روش کار:** عصاره متانولی ریزوم زردچوبه به روش پرکولاسیون تهیه و با دوز ۳۰۰،۲۰۰،۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سالیسیلات سدیم با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق شد. برای ارزیابی درد مزمن از آزمون فرمالین و برای ارزیابی درد حاد از آزمون tail flick استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج حاصل از تحقیق نشان می‌دهد که تمام دوزهای مصرفی عصاره و سالیسیلات سدیم به طور معناداری باعث کاهش درد در آزمون tail flick و مرحله دوم آزمون فرمالین می‌شود ( $P < 0.05$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** عصاره متانولی زردچوبه دارای اثر مهارری روی درد حاد و مزمن است.

**واژگان کلیدی:** عصاره هیדרو الکی زردچوبه، درد، سالیسیلات سدیم

Pars J Med Sci 2018;16(1):41-48

### مقدمه:

زردچوبه از تیره Zingiberaceae گیاهی علفی پایا به ارتفاع یکتا یک و نیم متر است که در نواحی شرق هندوستان و چین می‌روید. ریزوم پودر شده آن علاوه بر اینکه به عنوان ادویه و چاشنی کاربرد دارد، در طب سنتی نیز دارای جایگاه ویژه‌ای است [۳]. کورکومین زردچوبه یک ماده زرد مایل به نارنجی است. ساختار شیمیایی آن توسط لامپ تعیین شد [۴، ۵]. کورکومین از مهم‌ترین ترکیبات بیوفلاونوئید است که حاوی گروه‌های فنلی و متوکسی است. گروه فنلی در حذف رادیکال‌های آزاد نقش مهمی داشته و گروه متوکسی این فعالیت‌ها را تشدید می‌کند. بیوفلاونوئیدها آنتی-اکسیدان‌های قوی هستند و بدن را در برابر استرس‌های اکسیداتیو محافظت می‌کنند [۴، ۵]. به‌طور کلی کورکومین دارای اثر

درد یک سازوکار دفاعی برای بدن محسوب می‌شود. درد در واقع یک احساس زجرآور است که باعث آزار بیمار شده و از آنجایی که می‌تواند اثرات روانی سوئی روی زندگی فردی و اجتماعی داشته باشد، تسکین آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در کلینیک برای تسکین درد از داروهای سنتتیک مثل اوپیوئیدها و ضدالتهابی غیراستروئیدی استفاده می‌شود. برخی از این داروها دارای عوارض جانبی زیادی هستند [۱، ۲]. از این رو پژوهش‌های زیادی در زمینه یافتن داروهای جدید با عوارض جانبی کمتر مطرح است. در این راستا با توجه به اثربخشی روش‌های درمان گیاهی و سابقه طب سنتی در ایران، پژوهش‌ها روی گیاهان دارویی به‌منظور دستیابی به شواهد علمی ضروری و لازم است.

\* نویسنده مسئول، نشانی: استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی چهرم - بخش فیزیولوژی

پست الکترونیک: Ranjbaraf@yahoo.com

تلفن تماس: ۰۹۱۷۷۹۱۴۰۱۰

پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۱۷

اصلاح: ۱۳۹۷/۱/۲۲

دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۲۳

۳ - فرمالین ۲/۵ درصد با حجم ۵ میکرو لیتر به صورت زیر جلدی [۳۱].

محلول سالیسیلات سدیم و عصاره متانولی در سرم فیزیولوژی تهیه شد. برای ارزیابی درد مزمن از آزمون فرمالین و برای ارزیابی درد حاد از آزمون tail flick استفاده شد.

### آزمون فرمالین

آزمون فرمالین نخستین بار توسط دنیس دابسن در سال ۱۹۷۷ ارائه شد [۳۲]. این آزمون برای ارزیابی درد مزمن طراحی شده است. درد ایجاد شده در این آزمون بیشتر به صورت ممتد است و از این رو به دردهای التهابی بیشتر شبیه است. در این پژوهش ۵۰ میکرو لیتر فرمالین ۲/۵ درصد به صورت زیر جلدی به کف پای راست حیوان تزریق شد. پس از تزریق فرمالین، به مدت ۶۰ دقیقه رفتار حیوان ثبت شد. شدت درد بر اساس معیارهای زیر به چهار درجه تقسیم شد:

صفر: حیوان بدون توجه به تزریق فرمالین می نشیند یا راه می رود. یک: پای حیوان با ظرف تماس داشته، ولی حیوان وزن خود را بیشتر روی پای سالم می اندازد.

دو: حیوان پنجه پای تزریق شده به فرمالین (پای دردناک) را کاملاً از سطح ظرف برمی دارد.

سه: حیوان پنجه پای دردناک را به شدت می لیسد، یا گاز می گیرد و یا به شدت تکان می دهد.

پس از تزریق فرمالین، ثبت پاسخ های رفتاری بلافاصله شروع و در ۱۵ ثانیه به مدت یک ساعت ادامه داشت. درد حاصل از ۵ دقیقه اول پس از تزریق فرمالین درد حاد و در فاصله زمانی ۶۰ - ۲۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین درد مزمن نامیده می شود.

لازم به ذکر است داروهای مورد آزمایش ۲۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین به صورت داخل صفاقی تزریق شدند.

حیوانات مورد آزمایش به صورت تصادفی به شش گروه تقسیم شدند و در هر گروه هشت سر حیوان قرار داشت.

گروه I: گروه کنترل که به حیوان این گروه فقط فرمالین ۲/۵ درصد تزریق شد.

گروه II: به عنوان گروه شاهد که به آن ها حلال داروها و عصاره (سرم فیزیولوژی) تزریق و پاسخ های رفتاری در حضور تزریق فرمالین ۲/۵ ثبت شد.

گروه III, IV, V: به ترتیب ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره و گروه VI با دوز ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم سالیسیلات سدیم دریافت کردند و پاسخ های رفتاری آن ها نیز در حضور فرمالین ثبت شد.

محافظتی روی چینی جاهای عصبی [۶]، مخاط معده [۷]، روده، کبد [۸] و ریه [۹] بوده و گزارش هایی از عملکرد آن به عنوان عامل ضد درد [۱۰، ۱۱]، ضد التهاب [۱۲-۱۶]، ضد اکسیدان [۱۷-۱۹]، ضد باکتری [۲۰] و ضد سرطان [۱۸، ۲۱] نیز وجود دارد. در رابطه با درد، گزارش های اخیر نشان می دهد که کور کومین موجود در زردچوبه دردهای نورروپاتی ناشی از دیابت القا شده توسط استرپتوتوزین را کاهش می دهد [۲۲-۲۵]. همچنین مطالعاتی وجود دارد که نشان می دهد دردهای احشایی ناشی از تزریق اسید استیک [۲۶] و دردهای پس از جراحی [۱۱] توسط کور کومین کاهش می یابد. یافته هایی دال بر کاهش هیپر آلژزیا نیز وجود دارد [۲۷، ۲۸].

در طب سنتی از این گیاه در درمان التهاب و تسکین درد ناشی از ضربه و کوفتگی ها استفاده می شود. بر این اساس در این پژوهش سعی شد تا اثر ضد درد عصاره متانولی زردچوبه در دو وضعیت درد حاد و درد مزمن بررسی و با اثر ضد درد سالیسیلات سدیم مقایسه شود.

### روش کار:

این مطالعه روی ۹۶ سر موش صحرایی نژاد Sprague Dawely با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم انجام گرفت که نیمی از آن ها برای آزمون فرمالین و نیمی دیگر برای آزمون Tail flick استفاده شدند. موش ها در قفس های ۸ تایی در لانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی جهرم با درجه حرارت ۲۲ - ۲۰ سانتی گراد و سیکل تاریکی - روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری می شدند. همه آزمایش ها در طی یازده ماه انجام شد. لازم به ذکر است تمامی موازین اخلاقی در این پژوهش رعایت شده است.

### روش تهیه عصاره

نمونه ریزوم گیاه پس از خشک کردن، آسیاب و پودر آن از الک ۴۰ و ۸۰ رد شد. مقدار ۱۰۰ گرم از پودر آماده شده با ۲۰۰ میلی لیتر متانول ۸۰٪ در دستگاه پر کولاتور به مدت ۷۲ ساعت عصاره گیری و در مرحله بعد جهت تغلیظ عصاره آن به کمک دستگاه تقطیر در خلأ و درجه حرارت ۴۰-۳۵ درجه سانتی گراد خشک شد. در این روش از هر ۱۰۰ گرم ریزوم زردچوبه ۱۱/۵ گرم عصاره خشک به دست آمد [۱۶، ۲۹، ۳۰].

داروهای مورد نیاز در این پژوهش عبارت بودند از:

۱ - عصاره متانولی زردچوبه به صورت داخل صفاقی با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم [۱۶].

۲ - سالیسیلات سدیم (سیگما) با دوز ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی [۳۱].

## آزمون Tail Flick

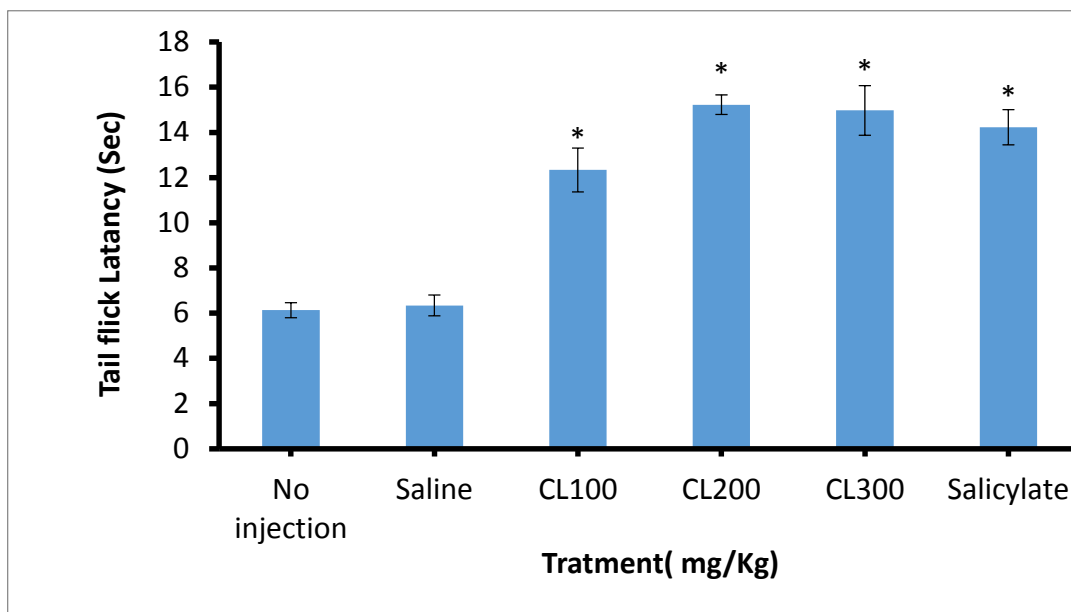
درد حاد با استفاده از دستگاه Tail Flick (ساخت شرکت هاروارد آمریکا) و بر اساس روش D-Amour and Smith مطالعه شد [۳۳]. در این آزمون قسمت ابتدایی دم موش‌ها روی سنسور حساس به نور قرار گرفته و از نور با شدت ۷۰ میلی‌آمپر که به ۱/۳ میانی دم حیوان تابیده می‌شود، به‌عنوان محرک درد زا استفاده می‌شود. زمان تأخیر، فاصله زمانی از شروع تابش تا لحظه منحرف شدن دم موش است. اگر حیوان در مدت ۱۳ ثانیه به محرک پاسخ نمی‌داد به‌منظور جلوگیری از آسیب بافتی نور قطع شده و بی‌دردی کامل در نظر گرفته شد. عصاره‌ها و داروهای مورد آزمایش ۲۰ دقیقه قبل از انجام آزمون به طور صفاقی به حیوان تزریق و اثر ضدردی ۳۰ دقیقه پس از تزریق ثبت می‌شود. در این آزمون نیز حیوانات مورد آزمایش به‌طور تصادفی به شش گروه تقسیم شدند و در هر گروه هشت سر حیوان قرار داشت. گروه I: گروه کنترل بود که به حیوان هیچ ماده‌ای تزریق نشد. گروه II: گروه شاهد بود که به حیوانات این گروه حلال داروها و عصاره (سرم فیزیولوژی) تزریق شد. گروه V, IV, III: به ترتیب ۳۰۰، ۲۰۰، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره ریزوم زردچوبه و گروه VI با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سالیسیلات سدیم دریافت کردند.

## آزمون‌های آماری

در این پژوهش داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون تعقیبی LSD تحلیل شدند. تحلیل‌ها با کمک نرم‌افزار spss انجام گرفت.  $P < 0.05$  به‌عنوان سطح معناداری آماری در نظر گرفته شد.

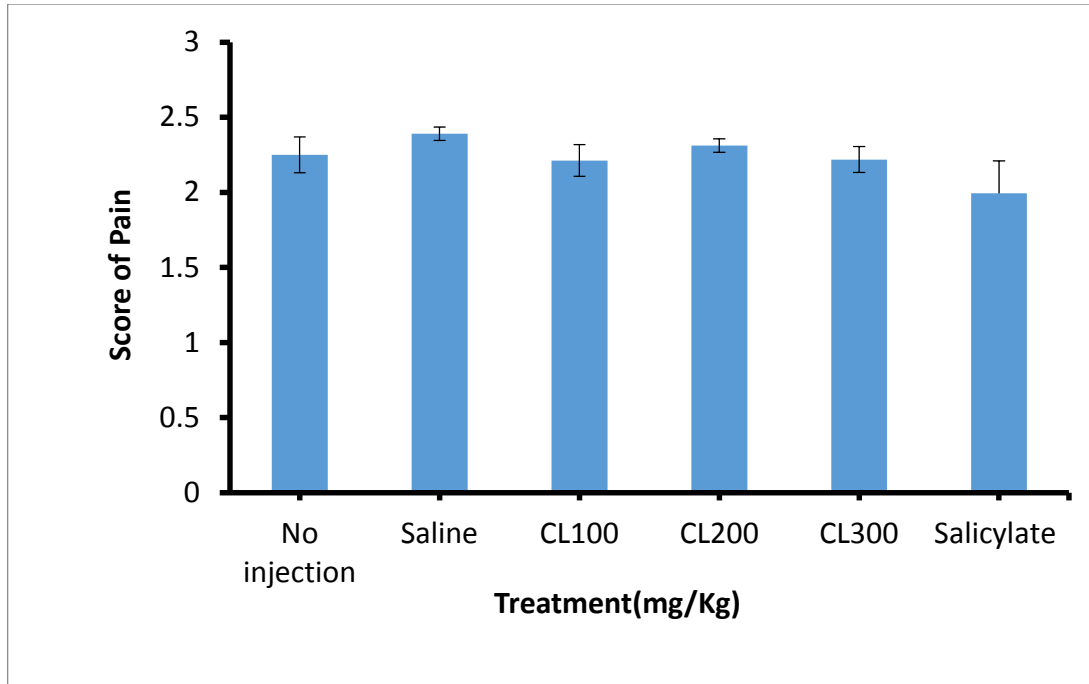
## یافته‌ها:

نتایج حاصل از پژوهش نشان داد می‌دهد که تمام دوزهای مصرفی عصاره و سالیسیلات سدیم به‌طور معناداری باعث کاهش درد در آزمون Tail flick می‌شود (شکل ۱). در مرحله اول آزمون فرمالین (۵ دقیقه نخست) هیچ‌کدام از دوزهای تزریقی عصاره و سالیسیلات سدیم کاهش معناداری نسبت به گروه کنترل در درد ایجاد نکردند، اما در مرحله دوم (۶۰-۲۰ آخر) تمام دوزهای مصرفی عصاره و سالیسیلات سدیم به‌طور معناداری باعث کاهش درد ناشی از تزریق نسبت به گروه کنترل شدند (شکل ۲ و ۳). مقایسه اثر ضدردی عصاره با اثر ضدردی سالیسیلات سدیم در آزمون Tail flick بیانگر عدم اختلاف معنادار بین این دو ماده است.

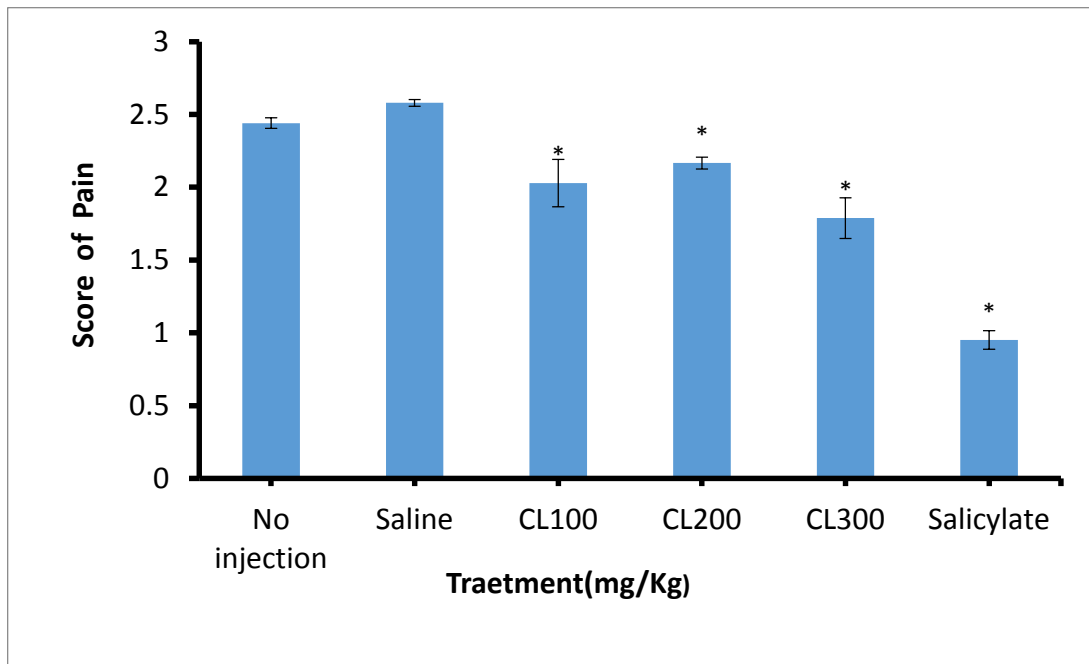


شکل ۱: اثرات تجویز داخل صفاقی عصاره ریزوم زردچوبه (CL) با دوزهای مختلف و سالیسیلات سدیم با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر زمان تأخیر در آزمون Tail flick در مقایسه با گروه کنترل در موش صحرایی نر.

\*نتایج به‌صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار نشان داده شده است ( $P < 0.05$ ) ( $n=8$ )



شکل ۲: اثرات تجویز داخل صفاقی عصاره ریزوم زردچوبه (CL) با دوزهای مختلف و سالیسیلات سدیم با دوز ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در مرحله اول آزمون فرمالین در مقایسه با گروه کنترل در موش صحرایی نر.  
\* نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار نشان داده شده است ( $n=8$ ) ( $P < 0.05$ )



شکل ۳: اثرات تجویز داخل صفاقی عصاره ریزوم زردچوبه با دوزهای مختلف و سالیسیلات سدیم با دوز ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در مرحله دوم آزمون فرمالین در مقایسه با گروه کنترل در موش صحرایی نر.  
\* نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار نشان داده شده است ( $n=8$ ) ( $P < 0.05$ )

**بحث:**

در این پژوهش اثر ضدردی عصاره متانولی ریزوم زردچوبه در آزمون فرمالین و آزمون Tail Flick مورد بررسی قرار گرفت. آزمون فرمالین یکی از بهترین الگوها برای ارزیابی درد و سازوکارهای درگیر است. این آزمون دارای دو مرحله زودرس (درد حاد) و دیررس (درد مزمن) است. مرحله زودرس بلافاصله پس از تزریق فرمالین شروع و ۳ تا ۵ دقیقه ادامه دارد. این مرحله به طور عمده مربوط به فعال سازی فیبرهای نوع C است.

مرحله دیررس تقریباً ۱۵ تا ۲۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین شروع و برای ۴۰-۲۰ دقیقه ادامه می یابد. این فاصله به واکنش های التهابی در بافتها مربوط می شود که ناشی از آزادسازی برادی کینین، هیستامین، سروتونین و پروستوگلاندین ها است. درد آهسته و مزمن، بیشتر به وسیله محرک های درزای شیمیایی ایجاد می شود. برخی از مواد شیمیایی که می توانند درد نوع شیمیایی را ایجاد کنند عبارتند از: برادی کینین، سروتونین، هیستامین، یون پتاسیم، اسیدها، استیل کولین و آنزیم های پروتئولیتیک. علاوه بر آن، پروستوگلاندین ها و ماده P مستقیماً ایجاد درد نمی کنند، بلکه حساسیت گیرنده های درد را افزایش می دهند. القاکننده تولید پروستوگلاندین اینترلوکین ها می باشد که از ماکروفاژها آزاد می شود [۹، ۳۴، ۳۵]. در مطالعات قبلی نشان داده شده که درمان حاد با کورکومین پاسخ های رفتاری ناشی از فرمالین [۲۸، ۳۶]، دردهای نورروپاتی ناشی از دیابت القا شده توسط استرپتوتوزین [۲۲-۲۵]، دردهای احشایی ناشی از تزریق اسید استیک [۲۶] و دردهای پس از جراحی [۱۱] را کاهش می دهد. همچنین گزارش هایی از وجود ماده UP11304 در عصاره زردچوبه موجود است. این ماده آنتاگونیست گیرنده های B<sub>1</sub>، B<sub>2</sub> برادی کینین است و از اثرات برادکینین که افزایش نفوذپذیری مویرگها در ضمن فرایند التهاب جلوگیری می کند. این ماده آنزیم سیکلو اکسیژناز و لیبو اکسیژناز را نیز مهار می کند [۱۲، ۱۳]. به علاوه گزارش شده است که کورکومین موجود در عصاره زردچوبه هم می تواند آنزیم سیکلو اکسیژناز و لیبو اکسیژناز را مهار کند [۲۱، ۳۷]. گروه فنلی کورکومین برای حذف رادیکال های آزاد ضروری است و گروه متوکسی این فعالیتها را تشدید می کند. تورمرین که یک کورکومین حلقوی است با داشتن خاصیت آنتی اکسیدانی از تولید رادیکال های آزاد اکسیژن جلوگیری به عمل

می آورد [۳] و با توجه به نقشی که رادیکال های آزاد در القای التهاب دارند، شاید اثر ضدردی و ضدالتهابی عصاره زردچوبه تا حدودی درگیر با این سازوکار باشد. همچنین گزارش شده، فلاونوئید های موجود در زردچوبه فعالیت آنزیم (ROS) و نیتریک اکسیداز را در قشر پری فرونتال مغز پایین می آورند و از تولید

رادیکال های آزاد اکسیژن جلوگیری می کنند [۳، ۱۹]. همچنین گزارش شده مواد آنتی اکسیدان مثل ویتامین E و ترکیبات پلی فنولیک موجود در زردچوبه از پیشرفت بیماری آلزایمر جلوگیری کرده [۳۸]، موجب تقویت حافظه و یادگیری در این بیماران می شود که شاید ناشی از افزایش سطح پروتئین BCL<sub>2</sub> در سلول های مغزی باشد [۶]. کورکومین با کاهش بیان ژن آنزیم Hem (HEM1) oxygenase و کاهش آزادسازی TNF- $\alpha$  نیز می تواند در کاهش التهاب مؤثر باشد [۱۷]. نتایج حاصل از این پژوهش نشان می دهد که تمامی دوزهای عصاره زردچوبه قادر به کاهش درد در مرحله دوم آزمون فرمالین هستند. داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی (آسپرین) و التهابی استروئیدی (هیدرو کورتیزون) به طور عمده موجب تسکین درد در مرحله دوم می شود در صورتی که روی مرحله اول بی تأثیر و یا تأثیر کمی دارد. با توجه به این مسئله می توان ادعان کرد که اثر ضدردی عصاره تا حدودی ناشی از اثر ضدالتهابی آن است که با ممانعت از تشکیل پروستوگلاندین ها، برادی کینین، هیستامین، سروتونین باعث کاهش حساسیت گیرنده های درد و مهار درد در آن موضع می شود. این یافته با نتایج مطالعات قبلی همخوان است.

کورکومین از طریق تأثیرگذاری بر گیرنده های اپیوئیدی و مونوآمین ها باعث مهار درد نوروپاتیک نیز می شود [۳۹]. گزارش های مختلفی از درگیری گیرنده های  $\beta_2$  آدرنرژیک و گیرنده های هیستامینی (5-HT<sub>1A</sub>) نخاع بر کاهش درد توسط کورکومین در مدل درد نوروپاتیک در موش وجود دارد [۳۹]. همچنین گزارش هایی از اثر ضدردی کورکومین به واسطه مهار فعالیت آستروسیتها در شاخ خلفی نخاع وجود دارد [۴۰]. به علاوه کورکومین از طریق کنترل بیان ژن آنزیم سیکلو اکسیژناز ۲ و BDNF دردهای نوروپاتیک را کاهش می دهد [۱۰]. از آنجایی که محرک های درزای مکانیکی یا حرارتی عمدتاً درد سریع ایجاد می کنند، نتایج حاصل از آزمون Tail Flick نیز مؤید این موضوع است که این عصاره با افزایش آستانه درد دارای اثر تسکینی روی دردهای حاد و گذرا نیز هست. به طور کلی پژوهش حاضر نشان داد که عصاره متانولی زردچوبه دارای اثر ضدردی مناسب است که می تواند تأییدی بر باورهای سنتی مردم در زمینه استفاده موضعی از این گیاه در کاهش درد و تورم باشد.

**نتیجه گیری:**

از آنجایی که اثرات ضدردی این گیاه در مطالعه مذکور دارای خواص مطلوبی بوده، امید است این پژوهش بستر مناسبی برای تحقیقات آتی در ساخت و تولید اشکال دارویی جدید با اثرات ضدردی قوی تر و عوارض کمتر را فراهم ساخته باشد.

نویسندگان از شورای پژوهشی دانشگاه و تمامی افراد یاری دهنده در پژوهش کمال تشکر را دارند.

## تشکر و قدردانی:

این مطالعه از طریق طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی جهرم مورد حمایت قرار گرفته است. بدین وسیله

## تعارض منافع:

هیچ گونه تعارض منافی میان نویسندگان مقاله وجود ندارد.

## References:

1. Roedel LA, Le Coz GM, Gaveriaux-Ruff C, et al. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 2016;338:160-82.
2. James MW, Hawkey CJ. Assessment of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) damage in the human gastrointestinal tract. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(2):146-55.
3. Gonzalez R, Ballester I, Lopez-Posadas R, et al. Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2011;51(4):331-62.
4. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of Curcuma longa. *Planta Med* 1991;57(1):1-7.
5. Srinivas L, Shalini VK, Shylaja M. Turmerin: a water soluble antioxidant peptide from turmeric [Curcuma longa]. *Arch Biochem Biophys* 1992;292(2):617-23.
6. Pan R, Qiu S, Lu DX, et al. Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice. *Chin Med J* 2008;121(9):832-9.
7. Kim DC, Kim SH, Choi BH, et al. Curcuma longa extract protects against gastric ulcers by blocking H2 histamine receptors. *Biol Pharm Bull* 2005;28(12):2220-4.
8. Bao W, Li K, Rong S, et al. Curcumin alleviates ethanol-induced hepatocytes oxidative damage involving heme oxygenase-1 induction. *J Ethnopharmacol* 2010;128(2):549-53.
9. Abe Y, Hashimoto S, Horie T. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacol Res* 1999;39(1):41-7.
10. Zhu X, Li Q, Chang R, et al. Curcumin alleviates neuropathic pain by inhibiting p300/CBP histone acetyltransferase activity-regulated expression of BDNF and cox-2 in a rat model. *PloS one* 2014;9(3):91303.
11. Zhu Q, Sun Y, Yun X, et al. Antinociceptive effects of curcumin in a rat model of postoperative pain. *Sci Rep* 2014;4:4932.
12. Yimam M, Lee YC, Moore B, et al. Analgesic and anti-inflammatory effects of UP1304, a botanical composite containing standardized extracts of Curcuma longa and Morus alba. *J Integ Med* 2016;14(1):60-8.
13. Yimam M, Lee YC, Moore B, et al. UP1304, a Botanical Composition Containing Two Standardized Extracts of Curcuma longa and Morus alba, Mitigates Pain and Inflammation in Adjuvant-induced Arthritic Rats. *Pharmacognosy Res* 2016;8(2):112-7.
14. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev* 2009;14(2):141-53.
15. Ammon HP, Safayhi H, Mack T, et al. Mechanism of antiinflammatory actions of curcumin and boswellic acids. *J Ethnopharmacol* 1993;38(2-3):113-9.
16. RANJBAR A, RANJBAR M. The anti-inflammatory effects of the Curcuma longa extract in experimental model of inflammation. *Pars J Med Sci* 2009; 7 (1):1-6.
17. Heeba GH, Mahmoud ME, El Hanafy AA. Anti-inflammatory potential of curcumin and quercetin in rats: role of oxidative stress, heme oxygenase-1 and TNF-alpha. *Toxicol Ind Health* 2014;30(6):551-60.
18. Kuo ML, Huang TS, Lin JK. Curcumin, an antioxidant and anti-tumor promoter, induces apoptosis in human leukemia cells. *Biochim Biophys Acta* 1996;1317(2):95-100.
19. Weber WM, Hunsaker LA, Abcouwer SF, et al. Anti-oxidant activities of curcumin and related enones. *Bioorg Med Chem* 2005;13(11):3811-20.
20. De R, Kundu P, Swarnakar S, et al. Antimicrobial activity of curcumin against Helicobacter pylori isolates from India and during infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(4):1592-7.
21. Lev-Ari S, Maimon Y, Strier L, et al. Down-regulation of prostaglandin E2 by curcumin is correlated with inhibition of cell growth and induction of apoptosis in human colon carcinoma cell lines. *J Soc Integr Oncol* 2006;4(1):21-6.
22. Li Y, Zhang Y, Liu D-b, et al. Curcumin attenuates diabetic neuropathic pain by downregulating TNF- $\alpha$  in a rat model. *Int J Med Sci* 2013;10(4):377.
23. Banafshe HR, Hamidi GA, Nouredini M, et al. Effect of curcumin on diabetic peripheral neuropathic pain: possible involvement of opioid system. *Eur J Pharmacol* 2014;723:202-6.
24. Zhao W-C, Zhang B, Liao M-J, et al. Curcumin ameliorated diabetic neuropathy partially by inhibition of NADPH oxidase mediating oxidative stress in the spinal cord. *Neurosci Lett* 2014;560:81-5.
25. Sharma S, Kulkarni SK, Agrewala JN, et al. Curcumin attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2006;536(3):256-61.
26. Tajik H, Tamaddonfard E, Hamzeh-Gooshchi N. The effect of curcumin (active substance of turmeric) on the acetic acid-induced visceral nociception in rats. *Pak J Biological Sci: PJBS* 2008;11(2):312-4.
27. Yeon K, Kim S, Kim Y, et al. Curcumin produces an antihyperalgesic effect via antagonism of TRPV1. *J Dent Res* 2010;89(2):170-4.

28. Mittal N, Joshi R, Hota D, et al. Evaluation of antihyperalgesic effect of curcumin on formalin-induced orofacial pain in rat. *Phytother Res* 2009;23(4):507-12.
29. Handa S, Khanuja S, Longo G, et al. Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants, no. 66. Italy: United Nations Industrial Development Organization and the International Centre for Science and High Technology Trieste; 2008.
30. Azwanida N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med Aromat Plants* 2015;4(196):2167-0412.
31. Ranjbar A. The Analgesic Effect of Solenanthus Circinnatus Root Extract in Male Rat. *J Isfahan Med School (I.U.M.S)* 2010;27(101):660-668.
32. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 1977;4(2):161-74.
33. D'AMOUR FE, SMITH DL. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 1941;72(1):74-9.
34. De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, et al. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg* 2003;96(4):1096-103.
35. Ip WKE, Hoshi N. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science* 2017;356(6337):513-9.
36. Han YK, Lee SH, Jeong HJ, et al. Analgesic effects of intrathecal curcumin in the rat formalin test. *Korean J Pain* 2012;25(1):1-6.
37. Dileep KV, Tintu I, Sadasivan C. Molecular docking studies of curcumin analogs with phospholipase A2. *Interdiscip sci comput life sci*.
38. Calabrese V, Butterfield DA, Stella AM. Nutritional antioxidants and the heme oxygenase pathway of stress tolerance: novel targets for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Ital J Biochem* 2003;52(4):177-81.
39. Zhao X, Xu Y, Zhao Q, et al. Curcumin exerts antinociceptive effects in a mouse model of neuropathic pain: descending monoamine system and opioid receptors are differentially involved. *Neuropharmacology* 2012;62(2):843-54.
40. Ji FT, Liang JJ, Liu L, et al. Curcumin exerts antinociceptive effects by inhibiting the activation of astrocytes in spinal dorsal horn and the intracellular extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in rat model of chronic constriction injury. *Chinese Med J* 2013;126(6):1125-31.

## The analgesic effect of *Curcuma longa* rhizome methanol extract in male rats

Aryan Khani<sup>1</sup>, Afsaneh Ranjbar<sup>2</sup>\*

Received: 2018/12/02

Revised: 2018/11/04

Accepted: 2018/7/05

1. Medical student, School of Medicine, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

2. Dept of Physiology, School of Medicine, Jahrom University of Medical Science, Jahrom, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.16, No.1, Spring 2018

Pars J Med Sci 2018;16(1):41-48

### *Abstract:*

#### **Introduction:**

There are several reports on the therapeutic effects of *Curcuma longa* in traditional medicine such as anti-inflammatory, antinociceptive, hepatoprotective, and antioxidant effects. The present research investigated the analgesic effect of this plant compared to sodium salicylate.

#### **Materials and Methods:**

The methanol extract of *Curcuma longa* was prepared using the percolation method. Various doses of root extract (100, 200, and 300 mg/kg) and sodium salicylate (300 mg/kg) were injected intraperitoneally. The analgesic activity of these two materials was assessed using tail flick test for the acute pain and formalin test for chronic pain.

#### **Results:**

All doses of extract and sodium salicylate showed a significant analgesic effect compared to the control group in tail flick test and the second of phase the formalin test ( $P < 0.05$ ).

#### **Conclusion:**

It appears that *Curcuma Longa* induces its inhibitory effect on acute and chronic pain.

**Keywords:** *Curcuma Longa* Extract, Pain, Sodium Salicylate

\* Corresponding author Email: Ranjbaraf@yahoo.com