بررسی اثر عصاره هیدرواتانولی زنجبیل (*Zingiber officinale* Rosc.) بر بی دردی ناشی از هیوسین در موش‌های صحرایی نر

پریسا حسنین[1*]، علی گمار[2]

۱- دانشیار فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

*آدرس مکاتبه: همدان، دانشگاه بوعلی سینا، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی

تلفن و نمابر: ۳۸۳۸۱۰۵۸ (۰۸۱)

پست الکترونیک: p_hasanein@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/٤/۱۵ **تاریخ تصویب:** ۹۲/۹/۲۰

چکیده

مقدمه: اخیراً توجه زیادی به تداخل بین داروهای صناعی و عصاره‌های گیاهی در ایجاد پاسخ‌های فارماکولوژیک شده است. به عنوان مثال، ترکیب عصاره‌های گیاهی با داروهای معمول ضددردی با افزایش اثر ضددردی، امکان استفاده از حداقل دوز و عوارض جانبی را فراهم می‌کند.

هدف: در این مطالعه اثرات تجویز عصاره زنجبیل، مورفین، هیوسین و ترکیب زنجبیل و هیوسین بر کنترل درد در موش‌های صحرایی بررسی شد.

روش بررسی: موش‌ها به صورت تصادفی به ده گروه شش‌تایی تقسیم‌بندی شدند. هیوسین (۱۰ و ۵، ۱، ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و مورفین (۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، به صورت داخل صفاقی تزریق شد. یک ساعت قبل از تجویز هیوسین، عصاره (۲۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت گاواژ به حیوانات تجویز شد. ۳۰ دقیقه پس از آخرین تیمار، موش‌ها مورد آزمون **tail - flick** قرار گرفته و نتایج به دست آمده ثبت شد.

نتایج: تجویز هیوسین با دوزهای ۱۰ و ۵، ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و مورفین (۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، به صورت معنی‌داری اثرات ضددردی در آزمون پس کشیدن دم ایجاد نمود ($p<$ ۰/۰۰۱، $p<$ ۰/۰۵، $p<$ ۰/۰۱، $p<$ ۰/۰۰۱). ترکیب عصاره زنجبیل و هیوسین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌دردی بیشتری نسبت به گروه‌های تنها دریافت کننده عصاره و یا هیوسین ایجاد نمود.

نتیجه‌گیری: از آنجایی‌که هیوسین به عنوان یک داروی ضددرد از گروه داروهای آنتی‌کولینرژیک دارای عوارض جانبی می‌باشد، همراه کردن عصاره زنجبیل با هیوسین می‌تواند با کم کردن دوز و عوارض جانبی هیوسین، اثرات درمانی ضددردی ایجاد کند.

گل واژگان: زنجبیل، درد، موش صحرایی، هیوسین

مقدمه

درد احساسی است نامطلوب که در اثر آسیب وارده به بافت‌های مختلف ایجاد می‌شود. درد به عنوان عامل هشداردهنده‌ای است که وجود یا احتمال وجود خطر را در یک عضو نشان می‌دهد. انسان از زمانی که درد را شناخت در پی پیدا کردن راهی برای یافتن علت آن و چگونگی برطرف کردن آن بوده است. در طی یک بررسی به عمل آمده توسط انجمن درد آمریکا فقط در این کشور پنجاه میلیون نفر در سنین مختلف از درد رنج می‌برند که برای کنترل آنها بیش از صد میلیون دلار هزینه می‌شود [۱].

هیوسین N- بوتیل بروماید (اسکوپولامین) داروی آنتی‌کولینرژیک ضداسپاسم، آرامبخش و ضددرد محسوب می‌شود. این دارو به طور رقابتی گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین را مهار کرده و مستقیماً بر عضلات صاف دستگاه‌های گوارشی و تناسلی تأثیر گذاشته و موجب شل شدن آنها می‌شود. این دارو علاوه‌بر خواص آنتی‌کولینرژیک محیطی، بر سیستم مرکزی اعصاب نیز تأثیرگذار می‌باشد. استفاده از هیوسین جهت کاهش درد وآرام‌بخشی نیز گزارش شده است [۳، ۲]. تحقیقات نشان داده است که این دارو به منظور درمان دردها و اسپاسم‌های گوارشی، ادراری تناسلی، قاعدگی دردناک، کولیک صفراوی یا کلیوی به کار برده می‌شود [۷، ٤]. همچنین از شیاف هیوسین برای کاهش دردهای زایمانی به طور بالینی استفاده می‌شود [۸].

گرچه در راه‌های مبارزه با درد همواره داروهای صناعی مدنظر بوده است اما نقش داروهای گیاهی را نباید فراموش نمود که در طی قرون مختلف جایگاه ویژه‌ای را نیز به خود اختصاص داده است. در واقع یکی از استراتژی‌های جدید درمان درد که اخیراً نیز مورد توجه و علاقه زیادی قرار گرفته است، ترکیب عصاره‌های گیاهی با داروهای معمول ضددردی جهت دستیابی به اثر ضددردی با حداقل دوز داروی صناعی و بالتبع آن حداقل عوارض جانبی می‌باشد [۱۰، ۹]. از جمله گیاهانی که دارای اثرات درمانی متعدد و شناخته شده‌ای می‌باشد، زنجبیل با نام علمی *Zingiber officinale* از اعضای خانواده Zingiberaceae است. این گیاه امروزه در سرتاسر مناطق حاره‌ای مرطوب بخصوص هند که بزرگترین تولیدکننده است کشت می‌شود. هندی‌ها و چینی‌ها از زنجبیل بخصوص ریزوم آن، برای بیش از ۵۰۰۰ سال برای درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده می‌کردند. زنجبیل برای هزاران سال برای درمان بیماری‌های متعددی مانند سرماخوردگی، تهوع، آرتروز، میگرن، سرطان، آسم، زوال عقل، کولیت اولسراتیو، دیابت، و فشار خون بالا استفاده می‌شده است [۱۳، ۱۲، ۱۱]. زنجبیل همچنین دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضددرد و ضدالتهابی در حیوانات می‌باشد [۱۵، ١٤].

با توجه به تداخل موجود و اثرات سینرژیستی ترکیب داروهای صناعی با عصاره‌های گیاهی در ایجاد پاسخ‌های مؤثرتر فارماکولوژیک و همچنین به منظور ایجاد استراتژی‌های جدید ترکیب عصاره‌های گیاهی با ضددردهای رایج مثل هیوسین جهت به حداقل رسانیدن دوز و عوارض جانبی مربوط به داروها [۱۰، ۹] در این تحقیق به بررسی اثرات ترکیبی عصاره هیدروالکلی *Z. officinale* بر بی‌دردی ناشی از هیوسین در موش‌های صحرایی می‌پردازیم.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش از ٦۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ – ۲۰۰ گرم که از مؤسسه سرم‌سازی رازی خریداری شده بودند، استفاده شد. حیوانات به حیوانخانه آزمایشگاه تحقیقاتی علوم جانوری دانشکده علوم منتقل شدند. موش‌ها در طول پروژه در این مکان در دمای ۲ ± ۲۲ و شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و هیچ‌گونه محدودیتی از نظر مصرف آب و غذا نداشتند. جهت تطبیق با محیط آزمایشگاه به مدت یک هفته قبل از انجام آزمایش در این مکان قرارداده شدند و تمام مسایل اخلاقی در این پروژه با نهایت دقت رعایت شد.

در اواخر تابستان گیاه زنجبیل از فروشگاه‌های میوه و تره‌بار سطح شهر همدان تهیه شده و پس از شناسایی توسط متخصص گیاه‌شناسی هرباریوم گروه زیست‌شناسی دانشگاه بوعلی‌سینا 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 همزن شیشه‌ای بهم زده می‌شد. بعد از گذشت مدت زمان مذکور محتویات ظرف توسط کاغذ صافی فیلتر شد و محلول به دست آمده در دستگاه روتاری، در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد و دور متوسط قرار گرفت. پس از تغلیظ و حذف حلال، عصاره به دست آمده به مدت یک روز زیر هود قرار داده شد تا به صورت کامل خشک شود. عصاره آماده به فریزر منتقل شد. داروی هیوسین نیز به صورت ویال‌های ۲۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر ساخت کارخانه‌جات داروسازی اسوه از داروخانه سطح شهر خریداری شد. ویال‌های سولفات مورفین (۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) از معاونت غذا داروی دانشگاه علوم پزشکی همدان تهیه شد.

موش‌ها به صورت تصادفی به ده گروه شش تایی تقسیم‌بندی شدند: ۱) گروه کنترل، ۲) گروه دریافت‌کننده مورفین با دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۳) گروه دریافت‌کننده هیوسین با دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ٤) گروه دریافت‌کننده هیوسین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۵) گروه دریافت‌کننده هیوسین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ٦) گروه دریافت‌کننده هیوسین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۷) گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۸) گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۹) گروه دریافت‌کننده هیوسین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + عصاره (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، ۱۰) گروه دریافت‌کننده هیوسین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + عصاره (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم).

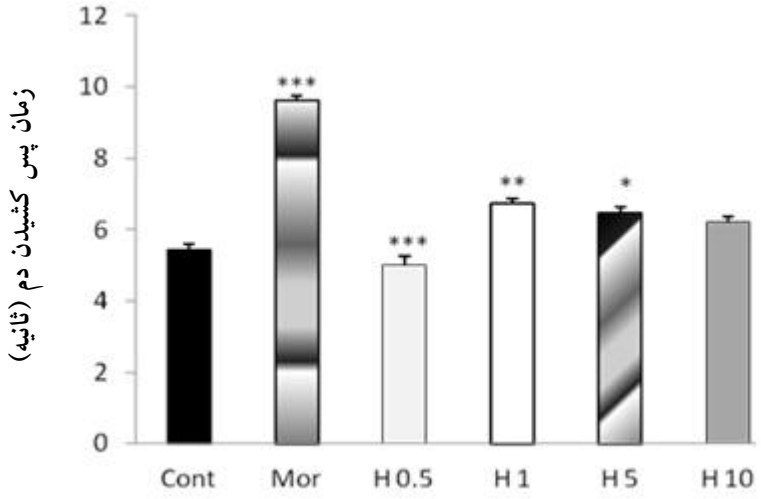
جهت تجویز عصاره، مقدار کافی و مشخص از آن در سالین حل شد. به گروه‌های موردآزمون، دوزهای موردنظر عصاره به طریقه گاواژ، یک ساعت قبل از تزریق هیوسین به حیوان خورانده شد. مورفین و هیوسین از طریق تزریق داخل صفاقی (i.p) تجویز شدند. گروه کنترل نیز سالین دریافت نمودند.

پس از گذشت ۳۰ دقیقه از آخرین تجویز، برای تعیین آستانه درد حرارتی در حیوانات از دستگاه tail-flick (tf) ساخت شرکت برج صنعت ایران استفاده شد. آزمون بر اساس مدل ارایه شده توسط Lee و McCarty انجام شد [١٦]. روش آزمون به این صورت بود که در ابتدا حیوان به مدت حدود ۱۵ دقیقه جهت تطابق، به صورت افقی در داخل محفظه مخصوص نگهداری قرار گرفت. آنگاه دم در معرض نور تابشی از یک منبع حرارتی قرار گرفته و مدت زمان تأخیر 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 یک‌بار، شدت جریان طوری تنظیم شد که زمان تأخیر در پس کشیدن دم در حیوانات کنترل بین ۵ – ٦ ثانیه تعیین شود. میانگین زمان پس کشیدن دم در تمام گروه‌های حیوانات محاسبه شد.

یافته‌های به دست آمده از گروه‌های مورد آزمایش، با استفاده از نرم‌افزار SPSS21 مورد بررسی قرار گرفت و نتایج به دست آمده به صورت mean ± SEM ارزیابی و تجزیه و تحلیل شد. جهت مقایسه نتایج این پژوهش از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه (One - Way ANOVA) و تست Tukey برای مقایسه دو به دو بین گروه‌ها، استفاده شد. اختلافات داده‌ها با $p<$ ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

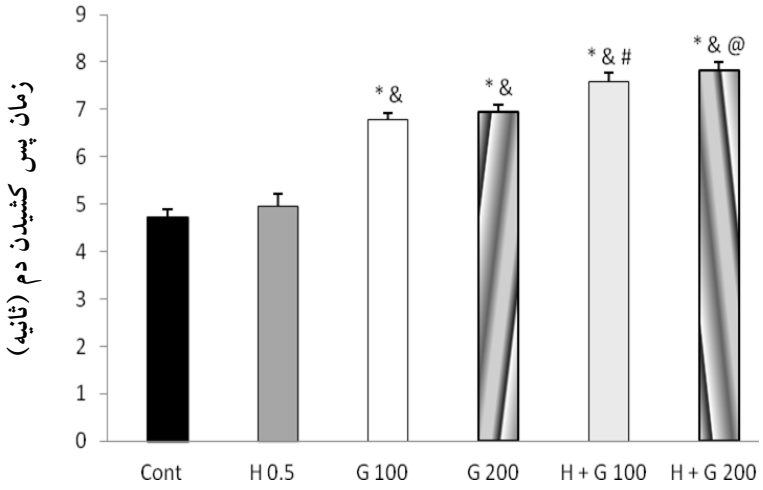
آنالیز داده‌ها نشان داد که تجویز هیوسین با دوزهای ۱۰ و ۵، ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت معنی‌داری اثرات ضددردی در آزمون پس کشیدن دم در مقایسه با گروه کنترل داشت. همان‌طورکه در شکل شماره ۱ مشاهده می‌شود دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیوسین (۰/۲۵ ± ٤/۹) تفاوت معنی‌داری در پاسخ به درد نسبت به گروه کنترل (۰/۱ ± ۵/٤) ایجاد نمی‌کند ($p=$ ۰/۳۹۲). دوزهای ۱ و ۵ هیوسین به طور قابل توجهی زمان پس کشیدن دم را در مقایسه با گروه کنترل افزایش دادند ($p<$ ۰/۰۱، $p<$ ۰/۰۰۱)، هرچند دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به دوزهای ۱۰ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر ضددردی بیشتری در گروه‌های مورد آزمایش



شکل شماره ۱- تأخیر در پس کشیدن دم (ثانیه) در گروه‌های کنترل، مورفین و دریافت‌کننده دوزهای مختلف هیوسین. Cont: گروه کنترل، Mor: گروه مورفین با دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، H 0.5: گروه دریافت‌کننده هیوسین با دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، H 1: گروه دریافت‌کننده هیوسین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، H 5: گروه دریافت‌کننده هیوسین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، H 10: گروه دریافت‌کننده هیوسین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (n=6). داده‌ها به صورت «mean ± SEM» بیان شده‌اند. *: تفاوت با گروه Cont: (p<۰/۰۵). **: تفاوت با گروه Cont: (p<۰/۰۱). *: تفاوت با گروه Cont: (p<۰/۰۰۱).**

ایجاد کرد. همچنین آنالیز داده‌ها نشان داد که گروه دریافت‌کننده هیوسین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۰/۱٤ ± ٦/۲) پاسخ ضددردی معنی‌داری در گروه مربوطه نسبت به گروه کنترل (۰/۱ ± ٥/٤) ایجاد نمود (p=۰/۰۲۹) (شکل شماره ۱). علاوه‌بر آن، تزریق مورفین به عنوان یک ضددرد قوی سبب افزایش آستانه پس کشیدن دم (۰/۱٦ ± ۹/٦) نسبت به گروه کنترل (p<۰/۰۰۱) و نسبت به بالاترین دوز تجویز شده هیوسین یعنی ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم شد (p< ۰/۰۰۱).

همان‌طور که در شکل شماره ۲ ملاحظه می‌شود بین گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده عصاره زنجبیل در هر دو دوز مورد مصرف ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف معنی‌داری در آزمون پس کشیدن دم مشاهده شد (p< ۰/۰۰۱، p< ۰/۰۰۱). اضافه کردن زنجبیل با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به دوز فاقد اثر ضددردی هیوسین ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب افزایش زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه هیوسین به تنهایی می‌شود (p< ۰/۰۰۱). همچنین ترکیب زنجبیل با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و هیوسین ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۰/۱۸ ± ۷/۵) اثر ضددردی دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زنجبیل را به تنهایی (۰/۱۵ ± ٦/۷) افزایش می‌دهد (p=۰/٤٦). آنالیز بیشتر داده‌ها نشان داد که ترکیب زنجبیل (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با هیوسین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در گروه مورد آزمایش سبب افزایش زمان پس کشیدن دم نسبت به گروه هیوسین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به تنهایی می‌شود (p< ۰/۰۰۱). تجویز توأم زنجبیل (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و هیوسین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (۰/۱٦ ± ۷/۸) سبب ایجاد اثر ضددردی بیشتری نسبت به گروه دریافت‌کننده تنها عصاره زنجبیل با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۰/۱٦ ± ٦/۹) می‌شود (p=۰/۱۹). همچنین هر چند بین گروه کنترل با گروه‌های دریافت‌کننده عصاره زنجبیل + هیوسین در هر دو مقدار مصرفی تفاوت معنی‌داری وجود داشت (p< ۰/۰۰۱، p< ۰/۰۰۱)، هیچگونه اختلاف معنی‌داری در پاسخ ضددردی بین گروه زنجبیل (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + هیوسین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (۰/۱۸ ± ۷/۵) و گروه زنجبیل (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + هیوسین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (۰/۱٦ ± ۷/۸) مشاهده نشد (شکل شماره ۲) (p=۰/۹۳).



شکل شماره ۲- تأخیر در پس کشیدن دم (ثانیه) در گروه‌های کنترل (Cont)، دریافت‌کننده هیوسین با دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (H 0.5)، زنجبیل با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (G 100)، زنجبیل با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (G 200)، هیوسین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + زنجبیل (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (H+ G 100)، هیوسین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + زنجبیل (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (H+ G 200) (n=6). داده‌ها به صورت «mean ± SEM» بیان شده‌اند. *: تفاوت با گروه Cont: (p< ۰/۰۰۱).

&: تفاوت با گروه H 0.5 : (p< ۰/۰۰۱). #: تفاوت بین گروهH+ G 100 و گروه G 100: (p< ۰/۰۵).

@: تفاوت بین گروه H+ G 200 و گروه G 200: (p< ۰/۰۵).

بحث

درد احساسی است نامطلوب که در اثر آسیب وارده به بافت‌های مختلف ایجاد می‌شود و به عنوان عامل هشداردهنده‌ای است که وجود یا احتمال وجود خطر را در یک عضو نشان می‌دهد [۱]. در این تحقیق جهت بررسی پاسخ به محرک دردناک از آزمون پس کشیدن دم استفاده شد که مدلی جهت بررسی درد حاد حرارتی می‌باشد، این پاسخ که یک رفلکس نخاعی است که البته می‌تواند تحت تأثیر ساختارهای عصبی بالاتر قرار بگیرد [۱۷].

هیوسین N- بوتیل بروماید (اسکوپولامین) آلکالوئیدی است که یک داروی آنتی‌کولینرژیک، ضداسپاسم و آرام‌بخش می‌باشد. در این تحقیق دوزهای مختلف هیوسین به‌جز دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب افزایش آستانه درد و ایجاد اثر ضددردی در آزمون پس کشیدن دم شد. این نتایج با یافته‌های تحقیقات قبلی مبنی بر اثر ضددردی مشاهده شده هیوسین در درمان دردها و اسپاسم‌های گوارشی، ادراری تناسلی، قاعدگی دردناک، کولیک صفراوی یا کلیوی مطابقت دارد [۸ - ٤]. احتمالاً این دارو به طور رقابتی با مهارگیرنده‌های موسکارینی استیل‌کولین مکانیسم اثرات ضددردی خود را اعمال می‌کند [۲]. موضوع اثر هیوسین بر کنترل درد سوماتیک یک بحث علمی جالب همراه با نتایج متناقض به دست آمده از مطالعات قبلی می‌باشد، به این ترتیب که هیوسین طبق یافته‌های مطالعات پیشین موجب افزایش، کاهش و یا عدم تغییر در آستانه درد سوماتیک در مدل‌های جانوری شده است [۲۰، ۱۹، ۱۸]. بنابراین به نظر می‌رسد این بحث و مکانیسم‌های احتمالی دخیل در آن به طور کامل شناخته نشده و می‌تواند یک موضوع پیشنهادی جهت مطالعات نوروبیولوژیکی آینده محسوب شود. نتایج مطالعه واتکینز (Watkins) و همکاران نشان داده که هیوسین از طریق اثر بر گیرنده‌های موسکارینی در مراکز نخاعی و فوق نخاعی می‌تواند سبب ایجاد بی‌دردی در مدل‌های بی‌دردی ناشی از شوک (بدون وساطت سیستم اپیوئیدی) و بی‌دردی شرطی شده کلاسیک (با وساطت سیستم اپیوئیدی) شود [۲۰]. همچنین طبق مطالعه دیگر، تزریق وریدی هیوسین در تعدادی از اسب‌ها سبب افزایش آستانه درد حرارتی می‌شود هرچند این

اثر ضددردی ناپایدار نبوده و با گذشت زمان افت پیدا می‌کند [۲۱]. یافته‌های مطالعه ما، هم جهت با این تحقیقات می‌باشد.

همچنین در این مطالعه مشاهده کردیم که عصاره هیدروالکلی ریزوم گیاه زنجبیل در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ اثرات قابل ملاحظه‌ای در کاهش درد در موش‌های صحرایی نر بالغ داشت که این یافته مؤید این است که عصاره زنجبیل توان تقویت مسیرهای عصبی مرکزی مهارکننده درد را دارد. این یافته با نتایج پژوهش‌های قبلی مبنی بر تأثیر زنجبیل در افزایش اثر ضددردی مورفین در موش‌های نر ویستار مطابقت دارد [۲۲]. به نظر می‌رسد اثر زنجبیل بر بلوک کانال‌های کلسیمی نوع L در بسیاری از اثرات فارماکولوژیک مرتبط با زنجبیل از جمله اثرات ضددردی آن نقش داشته باشد [۲٤، ۲۳]. همچنین نشان داده شده که عصاره روغنی زنجبیل سبب ایجاد بی‌دردی در مدل‌های درد شیمیایی در موش‌های سوری شده است [۲۵]. گزارش‌های متعددی مبنی بر اثرات ضددردی ترکیبات آنتوسیانینی موجود در گیاهان وجود دارد. آنتوسیانین‌ها مشتقات گلیکوزیدی پلی‌هیدروکسیل و متوکسیل نمک‌های ۲- فنیل بنزوپیریلیوم، رنگدانه غیر سمی و محلول در آب می‌باشند که به طور گسترده‌ای در طبیعت یافت می‌شود و رنگ‌های قرمز، آبی، بنفش، ارغوانی و سیاه در بسیاری از میوه‌ها، سبزیجات و گل‌ها مربوط به آن می‌باشد. این ترکیبات، آنتی‌اکسیدان‌های بسیار قدرتمندی هستند که با مهار سیکلواکسیژنازها و لیپواکسیژنازها می‌توانند باعث سرکوب مسیرهای مرتبط با درد شوند [۲٦، ۲۲]. مطالعات نشان داده است که در زنجبیل ترکیبات فنولی و آنتوسیانین‌هایی مانند Gingerol، Shoagol و Gingerdion ها وجود دارد [۲۷]. این سه ترکیب مهارکننده‌های قوی پروستاگلاندین‌ها بوده که از طریق مهار سیکلواکسیژنازها و لیپواکسیژنازها از متابولیسم اسید آراشیدونیک جلوگیری می‌کنند. همچنین این ترکیبات می‌توانند از طریق مهار نیتریک اکساید سنتتاز باعث مهار مسیرهای التهابی شده و اثرات ضددردی خود را اعمال نمایند [۳۰، ۲۹، ۲۸]. گزارش‌هایی نیز مبنی بر اثرات زنجبیل بر کاهش دیسمنوره در افراد بالغ وجود دارد که این اثر را نیز به تأثیرات جینجرول موجود در این گیاه به عنوان مهارکننده سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز مرتبط دانسته‌اند [۳۱].

اخیراً توجه زیادی به تداخل موجود و اثرات سینرژیستی ترکیب داروهای صناعی با عصاره‌های گیاهی در ایجاد پاسخ‌های مؤثرتر فارماکولوژیک شده است. به عنوان مثال طبق یک تحقیق انجام شده ترکیب دوزهای پایین داروی دیکلوفناک با عصاره اتانولی گیاه *Heliopsis longipes* سبب ایجاد اثرات ضددردی مؤثرتری در موش‌های سوری در آزمون درد حرارتی شده است [۱۰]. مشاهدات ما نشان داد که اضافه کردن عصاره زنجبیل با دوزی از هیوسین که فاقد اثرات ضددردی می‌باشد، سبب بروز پاسخ ضددردی بیشتری نسبت به موش‌های فقط دریافت‌کننده عصاره و یا هیوسین به تنهایی شد. این نتایج می‌تواند نشان‌دهنده اثر مثبت عصاره گیاهی در کاهش دوز مورد نیاز داروی ضددری چون هیوسین و در نتیجه کاهش بروز عوارض جانبی مربوطه باشد. بدین‌ترتیب همان‌طور که در بالا نیز اشاره کردیم هیوسین به عنوان یک داروی ضددرد می‌تواند باعث سرکوب مسیرهای درد شده و عصاره زنجبیل نیز احتمالاً از طریق وجود ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود می‌تواند در مسیرهای مرکزی درد دخالت کرده و باعث اثرات ضددردی شود. استفاده توأم عصاره زنجبیل و هیوسین می‌تواند با اعمال اثرات سینرژیسم باعث دریافت پاسخ ضددردی بیشتری نسبت به عصاره زنجبیل و هیوسین به تنهایی شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به پاسخ ضددردی قوی‌تر ایجاد شده ناشی از تجویز زنجبیل با هیوسین نسبت به عصاره زنجبیل و هیوسین به تنهایی که در مطالعه حاضر نشان داده شد، می‌توان پس از بررسی‌های بیشتر آزمایشگاهی و بالینی از این استراتژی درمانی ترکیبی جهت به حداقل رسانیدن دوز هیوسین در کنترل درد استفاده نمود.

منابع

1. Vallath N, Salins N and Kumar M. Unpleasant subjective emotional experiencing of pain. *Indian. J. Palliat. Care* 2013; 19: 9 - 12.

2. Renner UD, Oertel R and Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. *Ther. Drug Monit.* 2005; 27: 655 - 65.

3. Weiser T and Just S. Hyoscine butylbromide potently blocks human nicotinic acetylcholine receptors in SHSY5Y cells. *Neurosci. Lett.* 2009; 450: 258 - 61.

4. Sirohiwal D, Dahiya K and De M. Efficacy of hyoscine-N-butyl bromide (Buscopan) suppositories as a cervical spasmolytic agent in labour. *Aust. N Z J Obstet. Gynaecol*. 2005; 45: 128 - 9.

5. Tytgat GN. Hyoscine butylbromide - a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures. *Cur. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 3159 - 73.

6. Gupta B, Nellore V and Mittal S. Drotaverine hydrochloride versus hyoscine-N-butylbromide in augmentation of labor. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008; 100: 244 - 7.

7. Iravani M and Bekhradi nasab H. Study of the effects of intravenous injection of Hyoscine on parturition (labor). *J. Shahid Sadoughi Univ. Med. Sci.* 2006; 13: 59 - 64.

8. Makvandi S, Tadayon M, Abbaspour M R, Zaker Hoseini V and Sepandi M. Study on the Effect of Hyoscine-N-butylbromide Suppository on Pain and Process of Labor. *Jundishapur Sci. Med. J.* 2011; 10: 335 - 44.

9. Ortiz MI, Ramírez-Montiel ML, González-García MP, Ponce-Monter HA, Castañeda-Hernández G and Cariño-Cortés R. The combination of naproxen and citral reduces nociception and gastric damage in rats. *Arch. Pharm. Res*. 2010; 33: 1691 - 7.

10. Acosta-Madrid II, Castañeda-Hernández G, Cilia-López VG, Cariño-Cortés R, Pérez-Hernández N, Fernández-Martínez E and Ortiz MI. Interaction between Heliopsis longipes extract and diclofenac on the thermal hyperalgesia test. *Phytomedicine* 2009; 16: 336 - 41.

11. Rasmussen P. Ginger — *Zingiber officinale* Roscoe, Zingiberaceae. *J. Prim. Health Care* 2011; 3: 235 – 36.

12. Ali BH, Blunden G, Tanira MO and Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem. Toxicol*. 2008; 46: 409 – 20.

13. Rehman R, Akram M, Akhtar N, Jabeen Q, Saeed T, Ali Shah SM, Ahmed K, Shaheen G and Asif HM. Zingiber officinale Roscoe (pharmacological activity). *J. Med. Plants Res.* 2011; 5: 344 – 8.

14. Mohsen Khalili, Zahra Kiasalari, Ehsan Farhadi and Mahshid Agah. Effects of alcoholic extract of *Zingiber officinalis* rhizome on acute and chronic inflammation and pain in rats. *Koomesh* 2010; 12: 159 - 166.

15. Oboh G, Akinyemi AJ and Ademiluyi AO. Antioxidant and inhibitory effect of red ginger (*Zingiber officinale* var. Rubra) and white ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on Fe^{2+} induced lipid peroxidation in rat brain in vitro. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2012; 64: 31 – 6.

16. Lee JH and McCarty R. Pain threshold in diabetic rats: effects of good versus poor diabetic control. *Pain* 1992; 50: 231 - 6.

17. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH and Reading AE. Pain measurement: an overview. *Pain* 1985; 22: 1 - 31.

18. Pert A and Maxey G. Asymmetrical cross-tolerance between morphine and scopolamine induced antinociception in the primate: differential

sites of action. *Psychopharmacologia* 1975; 44: 139 - 45.

19. Smith RF. Scopolamine does not affect footshock sensitivity in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1978; 8: 31 - 4.

20. Watkins LR, Katayama Y, Kinscheck IB, Mayer DJ and Hayes RL. Muscarinic cholinergic mediation of opiate and non-opiate environmentally induced analgesias. *Brain Res.* 1984; 300: 231 - 42.

21. Sanchez LC, Elfenbein JR and Robertson SA. Effect of acepromazine, butorphanol, or N-butylscopolammonium bromide on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious horses. *Am. J. Vet. Res.* 2008; 69: 579 - 85.

22. Sepahvand R, Esmaeili-Mahani S, Arzi A, Rasoulian B and Abbasnejad M. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) elicits antinociceptive properties and potentiates morphine induced analgesia in the rat radiant heat tail-flick test. *J. Med. Food* 2010;13: 1397 – 401.

23. Esmaeili-Mahani S, Motamedi F, Javan M and Ahmadiani A. Involvement of hypothalamic pituitary adrenal axis on the effects of nifedipine in the development of morphine tolerance in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2005; 81: 152 – 57.

24. Darvishzadeh-Mahani F, Esmaeili-Mahani S, Komeili G, Sheibani V and Zare L. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) prevents the development of morphine analgesic tolerance and physical dependence in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2012; 141: 901 - 7.

25. Khalid MH, Akhtar MN, Mohamad AS, Perimal EK, Akira A, Israf DA, Lajis N and Sulaiman MR. Antinociceptive effect of the essential oil of Zingiber zerumbet in mice: possible mechanisms. *J. Ethnopharmacol.* 2011; 137: 345 - 51.

26. Han YK, Lee SH, Jeong HJ, Kim MS, Yoon MH and Kim WM. Analgesic effects of intrathecal curcumin in the rat formalin test. *Korean J. Pain* 2012; 25: 1 - 6.

27. Ghasemzadeh A, Jaafar HZ and 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.

28. Aktan, F, Henness, S, Tran, VH, Duke, CC, Roufogalis, BD and Ammit, AJ. Gingerol metabolite and a synthetic analogue capsarol inhibit macrophage NF-kappa B-mediated iNOS gene expression and enzyme activity. *Planta Med.* 2006; 72: 727 – 34.

29. Li F, Nitteranon V, Tang X, Liang J, Zhang G, Parkin KL and Hu Q. In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of 1-dehydro-[6]-gingerdione, 6-shogaol, 6-dehydroshogaol and hexahydrocurcumin. *Food Chem.* 2012; 135: 332 - 7.

30. Grzanna R, Lindmark L and Frondoza CG. Ginger--an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J. Med. Food* 2005; 8: 125 - 32.

31. Ozgoli G, Goli M and Moattar F. Comparison of effects of ginger, mefenamic acid, and ibuprofen on pain in women with primary dysmenorrhea. *J. Altern. Complement. Med.* 2009; 15: 129 - 32.