



بررسی اثرات تسکین‌دهندگی سنبل‌الطیب، آسپرین و درمان ترکیبی بر درد القا شده توسط

آزمون‌های مربوطه در موش صحرایی نر

الهه سرگزی^۱، کتانه ابراری^{۲*}، محمدرضا شهرکی^۳، فهیمه محسنی^۴

۱- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی عمومی، دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه دامغان، دامغان، سمنان، ایران.

۲- دکتری فیزیولوژی، گروه آموزشی علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، حصارک کرج، استان البرز، ایران.

۳- دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

۴- گروه مطالعات اعتیاد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۲۸، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۱۹

چکیده

مقدمه: محققین همواره در جستجوی مکانیسم‌های مداخله‌گر در کنترل درد هستند. آسپرین یک داروی پر کاربرد ضد درد سنتتیک است. همچنین گیاه سنبل‌الطیب دارای خواص کاهش‌دهندگی درد، تسکین‌دهندگی و آرامش‌بخشی است. هدف مطالعه حاضر، بررسی مقایسه‌ای اثر عصاره سنبل‌الطیب، آسپرین و همچنین درمان ترکیبی این دو دارو بر درد القاء شده توسط آزمون‌های درد (آزمون‌های فرمالین، صفحه داغ و آزمون پس کشیدن دم) در موش صحرایی نر نژاد ویستار بود.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق حیوانات به پنج گروه کنترل (بدون دریافت هیچ ماده‌ای)، شاهد (گاواژ بدون دریافت هیچ ماده‌ای)، گروه دریافت‌کننده آسپرین به تنهایی (۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و گروه دریافت‌کننده عصاره سنبل‌الطیب به میزان (۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و گروه دریافت‌کننده همزمان عصاره سنبل‌الطیب و آسپرین تقسیم شدند. دریافت عصاره سنبل‌الطیب و آسپرین به‌صورت خوراکی و ۱۵ دقیقه قبل از شروع آزمون‌های سنجش درد بود.

نتایج: نتایج آزمون فرمالین نشان داد سه نوع درمان یعنی درمان با آسپرین، درمان با عصاره به تنهایی و همچنین درمان ترکیبی به یک اندازه، اثر کاهندگی درد دارند ($P < 0/001$). نتایج سنجش درد با آزمون پس کشیدن دم و تست صفحه داغ نشان داد که اثرات ضددردی درمان ترکیبی نسبت به دو درمان دیگر قوی‌تر و دارای اثربخشی بیشتری است ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تجویز داروی گیاهی سنبل‌الطیب همزمان با داروی سنتتیک آسپرین سبب کاهش چشمگیر حس درد نسبت به درمان با عصاره به تنهایی یا آسپرین به تنهایی می‌شود که حاکی از وجود برهم‌کنش تقویتی بین این دو ماده درکاهندگی درد است.

واژه‌های کلیدی: درد، سنبل‌الطیب، آسپرین.

نویسنده مسئول: گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، حصارک کرج، استان البرز، ایران کدپستی ۳۱۹۷۹-۳۷۵۵۱، تلفن ۰۹۱۲۷۹۰۹۵۶۳، نمابر: ۰۲۶۳۴۵۱۳۰۰۹، Email: k.abrari@khu.ac.ir

ارجاع: سرگزی الهه، ابراری کتانه، شهرکی محمدرضا، محسنی فهیمه. بررسی اثرات تسکین‌دهندگی سنبل‌الطیب، آسپرین و درمان ترکیبی بر درد القا شده توسط آزمون‌های مربوطه در موش صحرایی نر. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۲۰(۱):۳۴-۴۱. ۱۴۰۴.



مقدمه

کنترل درد به دلیل اثرات مخرب آن بر کیفیت زندگی، همواره یکی از چالش‌های اصلی در علوم پزشکی بوده است. درد یک مودالیتة حسی است که فرد را از آسیب بافتی مطلع می‌کند. محققین همواره در جستجوی مکانیسم‌های مداخله‌گر در کنترل درد هستند. مواد حاصل از تخریب بافت، از طریق اتصال به گیرنده‌های درد که در انتهای آزاد نورون‌های و قرار دارند موجب انتقال حس درد به سیستم اعصاب مرکزی می‌شود. به طور کلی بدن در مقابل درد واکنش‌های متفاوتی ایجاد می‌کند که هدف نهایی آن سرکوب درد است (۱). با توجه به اثرات ناخوشایند درد در بدن، بشر همیشه در جستجوی ترکیبات ضد درد بوده است. در تلاش برای یافتن درمان‌های مؤثر و کم‌عارضه، انواع داروهای سنتتیک و گیاهی مورد توجه قرار گرفته است. یکی از این مواد دارویی پر کاربرد برای تسکین درد آسپرین است. آسپرین که با نام علمی استیل سالیسیلیک اسید شناخته می‌شود و حاوی سالیسیلات است اغلب برای کاهش دادن درد و پایین آوردن درجه حرارت بدن در زمان تب به کار می‌رود (۲). آسپرین همچنین با ممانعت از تولید ترومبوگزان اثر ضد تجمع پلاکت‌های خونی را نیز دارد (۳). استفاده از آسپرین با دوز پایین، بعد از یک حمله قلبی خطر حملات قلبی بعدی و مرگ را کاهش می‌دهد. آسپرین همچنین می‌تواند در جلوگیری از سرطان روده بزرگ نقش داشته باشد (۴). علاوه بر اثرات بی‌دردی ایجاد شده به وسیله داروهای سنتتیک مانند آسپرین، گزارشات حاکی از ایجاد چنین اثری به دنبال مصرف برخی ترکیبات طبیعی با منشأ گیاهی هستند. سنبل‌الطیب یا والرین گیاهی علفی از خانواده والریاناسه است که در نواحی معتدل قاره آسیا، اروپا و آمریکا یافت می‌شود و قسمت مورد استفاده آن ریزوم و ریشه‌های افشان آن است. این گیاه حاوی سه گروه از ترکیبات شیمیایی اثرگذار و مهم شامل مونوسکویی ترپن‌ها، ایریدوئیدیتری استرها و آلکالوئیدهای پیریدین می‌باشد (۵). بیش از ۲۵۰ گونه از این گیاه در جهان وجود دارد که ریشه همه گونه‌ها دارای خواص و ترکیبات دارویی مشابه‌ای می‌باشد (۶). در طب سنتی برای رفع خستگی و اضطراب و به عنوان آرام‌بخش و همچنین جهت درمان تشنج، دردهای عصبی و گرفتگی عضلانی از این گیاه به‌طور گسترده استفاده می‌شود (۷). با توجه به اثرات ضد درد در درمان دارویی آسپرین و درمان گیاهی سنبل‌الطیب در این مطالعه قصد داریم میزان اثربخشی این دو نوع درمان را به شکل جداگانه و نیز به شکل استفاده ترکیبی در کاهش درد با استفاده از آزمون‌های سنجش میزان درد شامل آزمون‌های فرمالین، صفحه داغ و عقب کشیدن دم در موش صحرایی نر نژاد ویستار بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت تجربی بر روی ۷۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار که از انستیتو پاستور کرج تهیه و در اطاق حیوانات دانشگاه علوم

پزشکی زاهدان جهت آماده شدن برای انجام آزمایش نگهداری شدند، انجام گرفت. هنگام شروع آزمایش حیوانات به‌وسیله ترازوی دیجیتالی وزن شدند. حیوانات دارای میانگین وزنی ۲۵۰ تا ۲۸۰ گرم بودند که در طول مدت آزمایش از رژیم غذایی استاندارد استفاده کردند. غذا و آب در تمام طول مدت آزمایش بدون هیچ محدودیتی در اختیار حیوانات قرار گرفت. درجه حرارت محیط آزمایش بین ۲۵- تا ۲۰ درجه سانتی‌گراد در شبانه‌روز ثابت بود. در طول مدت آزمایش، حیوانات از شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی برخوردار بودند. برای شروع آزمایش حیوانات به شکل تصادفی در پنج گروه پانزده تایی به شرح زیر ندی شدند:

گروه اول- گروه کنترل: حیوانات این گروه بدون اینکه ماده‌ای دریافت کنند آزمون فرمالین، آزمون صفحه داغ و پس کشیدن دم برای آنها انجام شد.

گروه دوم - گروه شاهد: برای حیوانات این گروه تنها مراحل گاوژ انجام گرفت. سرنگ گاوژ با گذر از مری به معده وارد شد و پس از یک وقفه ثانیه‌ای بدون انتقال هیچگونه ماده‌ای خارج گردید (۸). پس از ۱۵ دقیقه، میزان درد با استفاده از آزمون فرمالین، آزمون صفحه داغ و پس کشیدن دم سنجش شد.

گروه سوم- گروه تیمار با آسپرین: حیوانات در این گروه داروی آسپرین مایع (سیگما، A2039) به میزان ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم به‌صورت گاوژ (۹) دریافت کردند و پس از ۱۵ دقیقه، میزان درد با استفاده از آزمون فرمالین، آزمون صفحه داغ و پس کشیدن دم سنجش شد.

گروه چهارم- گروه تیمار با عصاره سنبل‌الطیب: حیوانات در این گروه عصاره سنبل‌الطیب (زردبند، ایران) به میزان ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم به‌صورت گاوژ (۱۰) دریافت کردند و پس از ۱۵ دقیقه، میزان درد با استفاده از آزمون فرمالین، آزمون صفحه داغ و پس کشیدن دم سنجش شد.

گروه پنجم- گروه تیمار ترکیبی آسپرین + عصاره سنبل‌الطیب: حیوانات در این گروه داروی آسپرین با دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم همراه با عصاره سنبل‌الطیب به میزان ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم به‌صورت همزمان دریافت کردند. ۱۵ دقیقه پس از تیمار، میزان درد با استفاده از تست فرمالین، آزمون صفحه داغ و پس کشیدن دم سنجش شد.

لازم به ذکر است که در هر گروه تعداد ۵ حیوان برای آزمون فرمالین، ۵ حیوان برای آزمون صفحه داغ و ۵ حیوان برای آزمون پس کشیدن دم اختصاص داده شد.

آزمون فرمالین (سنجش درد شیمیایی از نوع حاد و مزمن) یکی از آزمون‌های استاندارد اندازه‌گیری پاسخ درد است که در این مطالعه با استفاده از این آزمون پاسخ حیوانات به درد ایجاد شده به‌وسیله فرمالین اندازه‌گیری شد. در این آزمون وسیله انجام آزمایش محفظه‌ای از جنس پلکسی گلاس بود که روی آن صفحه‌ای شیشه‌ای قرار داشت و روی صفحه‌ی شیشه‌ای نیز محفظه‌ی سرباز کوچکتری از جنس پلکسی گلاس

پاهای عقبی (پرش) می‌کند، به‌عنوان نقطه‌ای پایان و شاخص ارزیابی درد در نظر گرفته می‌شود که فوراً زمان سنج متوقف می‌شود. در صورت عدم واکنش حیوان در برابر درد بعد از ۴۵ ثانیه آزمایش را خاتمه داده (Cut Off) و حیوان از محل صفحه‌ای داغ برداشته می‌شود. پس از یک بازه‌ی زمانی ۴۵ دقیقه‌ای در نظر گرفته می‌شود و زمان لیسیدن پاها یا پرش به‌عنوان شاخص درد محاسبه می‌شود (۱۳).

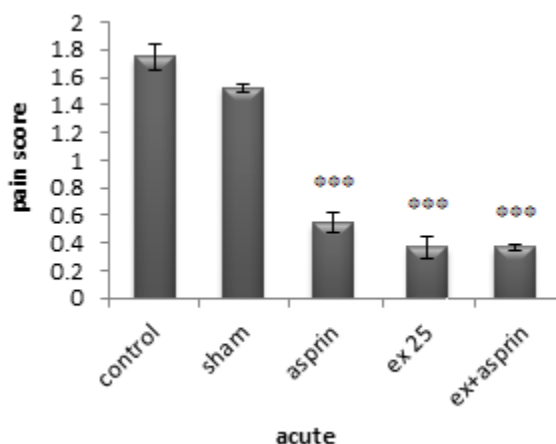
تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS و به روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تکمیلی توکی انجام شده‌اند. همچنین نمودارها و جداول با استفاده از نرم‌افزار excel ترسیم شده‌اند. مقادیر $P < 0.05$ به‌عنوان مرز استنتاج آماری بررسی اختلاف معنادار بین گروه‌های آزمایشی خواهد بود.

نتایج

فرمالین به کف پای حیوان تزریق شد و بلافاصله عکس‌العمل حیوان بررسی و ثبت گردید. نتایج ۵ دقیقه اول نشانگر درد حاد بود. سپس حیوان تا ۳۵ دقیقه بعد از تزریق به حال خود رها می‌شد و از دقیقه ۳۵ تا ۴۵ نتایج درد مزمن ثبت می‌شد.

به‌منظور بررسی نتایج درد حاد، به عکس‌العمل حیوانات امتیاز داده شد. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه‌های آزمایشی تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P < 0.001$).

آزمون تکمیلی توکی نشان داد که میانگین امتیاز زمان درد در گروه‌های کنترل و شم تفاوت معنی‌داری ندارد. میانگین امتیاز زمان درد در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با دوز ۲۵ mg/kg، گروه دریافت‌کننده آسپرین به تنهایی و گروه دریافت‌کننده توام عصاره و آسپرین، نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری داشتند ($P < 0.001$). به عبارتی، درمان ترکیبی تفاوتی معنی‌داری در امتیاز درد در مقایسه با درمان با آسپرین یا عصاره به تنهایی نداشت (نمودار ۱).

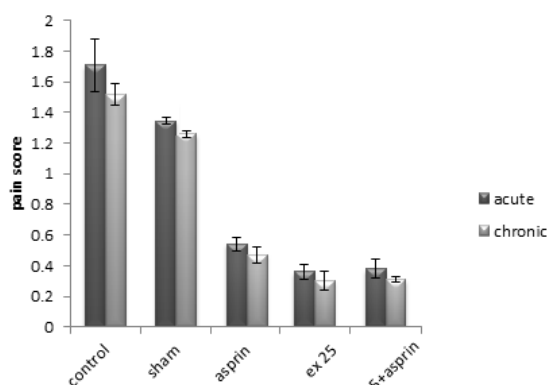


نمودار ۱- نتایج درد حاد در آزمون فرمالین. هر ستون نمایانگر میانگین $\pm$ خطای معیار $\text{Mean} \pm \text{SE}$ می‌باشد.

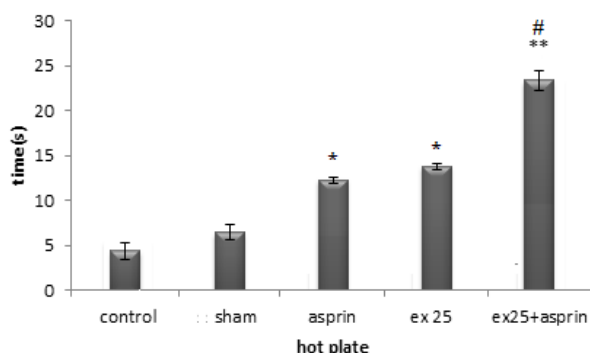
قرار می‌گرفت. در فاصله‌ی معینی از سطح شیشه‌ای و سطح افق، آینه‌ای با زاویه‌ی ۴۵ درجه نصب شده تا دیدن و ثبت حرکات موش به راحتی قابل انجام باشد. در روز انجام آزمایش و روز قبل از آن موش‌ها به‌صورت جداگانه و به‌منظور تطابق با محیط ۳۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین درون محفظه قرار گرفتند و در زمان آزمایش، فرمالین ۰/۵ درصد با حجم ۲۵ میکرولیتر به‌صورت زیر جلدی به کف پای راست موش صحرایی تزریق شد. کل زمان صرف شده (برحسب ثانیه) جهت بالا نگه داشتن یا تکان دادن، لیسیدن و گاز گرفتن پای تزریق شده در فواصل زمانی ۵ دقیقه اول برای درد حاد و از دقیقه‌ی ۳۰ تا ۴۵ به‌عنوان شاخص درد مزمن، اندازه‌گیری شد. هر دارویی که بتواند این مدت زمان را کاهش دهد اثر ضد دردی دارد. لازم به ذکر است که انتخاب بازه‌های زمانی مذکور به‌عنوان شاخص درد حاد و مزمن بر اساس مطالعات گذشته است که بیان می‌کند ۵ دقیقه‌ی اول پس از تزریق فرمالین که حیوان رفتارهای دردناک شدیدی از خود نشان می‌دهد، نشان‌دهنده‌ی درد حاد است و از دقیقه‌ی ۳۰ تا ۴۵ فاز دوم درد (درد مزمن) شروع می‌شود که حیوان دوباره به لیسیدن کف پای مربوطه می‌پردازد. به هر کدام از حرکات حیوانات که شامل بی‌حرکتی، بالا گرفتن پا، لیسیدن و گاز گرفتن پا بود به‌ترتیب امتیازات ۰، ۱، ۲ و ۳ داده شد. همان‌طور که اشاره شد نتایج ۵ دقیقه اول نشانگر درد حاد بود. سپس حیوان تا ۳۵ دقیقه بعد از تزریق به حال خود رها می‌شدند و از دقیقه ۳۵ تا ۴۵ نتایج درد مزمن ثبت می‌شد (۱۱).

آزمون پس کشیدن دم (tail flick) (سنجش درد فیزیکی از نوع حاد) دستگاه آنالیزومتر وسیله‌ای است که با تاباندن نور متمرکز بر سطح پشتی دم حیوان ایجاد درد حاد می‌کند و مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان دم خود را از زیر دستگاه بیرون بکشد به‌عنوان زمان تأخیر پس کشیدن دم تعیین می‌گردد و هر چه این زمان طولانی‌تر باشد نشان‌دهنده این است که آستانه درد حیوان بالاتر می‌باشد. در دستگاه مزبور کلیدهایی برای تنظیم شدت نور در زمان قطع نور Cut of point وجود دارد که زمان قطع نور برای موش ۱۰ ثانیه تنظیم می‌شود تا اگر حیوان دم خود را در این فاصله زمانی از زیر نور متمرکز بیرون نکشد برای جلوگیری از آسیب دم تابش نور خود به خود قطع شود. این تست در بازه‌های زمانی ۱۵، ۴۵ و ۷۵ دقیقه بعد از تیمار انجام می‌شود (۱۲).

آزمون صفحه داغ (Hot plate) (سنجش درد فیزیکی از نوع حاد) صفحه داغ وسیله‌ای جهت سنجش حساسیت نسبت به درد در موش است. این دستگاه شامل یک صفحه به قطر ۱۹ سانتی‌متر و دیواره‌ای از جنس پلسکی گلاس به ارتفاع ۲۱ سانتی‌متر است که از طریق مقاومت الکتریکی حرارت ایجاد می‌کند و مجهز به زمان سنج و ترموستات می‌باشد. درجه گرمای صفحه قابل تنظیم است و در ۵۲/۲ درجه سانتی‌گراد تنظیم می‌شود. حیوان روی صفحه‌ی داغ قرارداده شده و زمان سنج روشن می‌گردد. زمانی که حیوان شروع به لیسیدن پاهای جلویی و یا بالا بردن



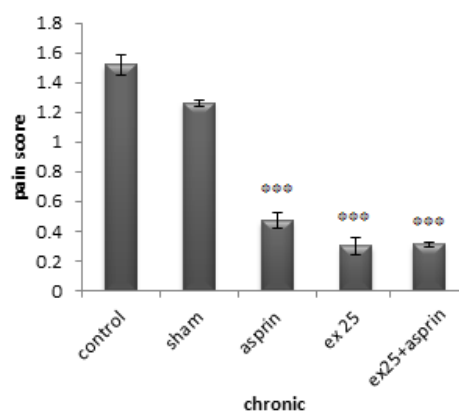
نمودار ۳- امتیاز درد حاد و مزمن در گروه‌های مختلف با آزمون فرمالین
گروه‌های آسپرین و کنترل و همین‌طور بین گروه‌های عصاره و کنترل نیز تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P < 0.05$). تیمار توأم عصاره و آسپرین نه تنها منجر به افزایش معنی‌دار در زمان پریدن در مقایسه با کنترل گردید ($P < 0.01$)، بلکه در مقایسه با تیمار با عصاره به تنهایی و آسپرین به تنهایی نیز اثر بخشی معنی‌داری داشت ($P < 0.05$) (نمودار ۴).



نمودار ۴- مقایسه میانگین زمان پریدن در آزمون Hot plate در گروه‌های مختلف.
هر ستون نمایانگر میانگین $\pm$ خطای معیار (Mean $\pm$ SE) می‌باشد.
 $P < 0.01$ * و $P < 0.05$ * در مقایسه با گروه کنترل. $P < 0.05$ # در مقایسه با گروه‌های عصاره به تنهایی و آسپرین به تنهایی.
در این بخش نیز عکس‌العمل حیوان در ۵ گروه کنترل، شم، آسپرین تنها، گروه عصاره با دوز ۲۵ و گروه توأم عصاره ۲۵ و آسپرین با یکدیگر مقایسه شدند. در این آزمون، شاخصی که اندازه گرفته می‌شد، زمان پس کشیدن دم پس از قرار گرفتن در معرض تابش اشعه بود. این شاخص در سه زمان ۱۵، ۴۵ و ۷۵ دقیقه بعد از تیمار، اندازه‌گیری شدند.
نتایج آنالیز نشان داد که گروه‌ها در دقیقه‌های ۱۵، ۴۵ و ۷۵ با یکدیگر اختلاف معنی‌داری داشتند (نمودار ۵). بین گروه‌های کنترل و شم در هیچ کدام از زمان‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.
تیمار توأم عصاره و آسپرین، علاوه بر اینکه منجر به افزایش معنی‌دار در زمان پس کشیدن دم، در زمان‌های مذکور در مقایسه با کنترل گردید

$P < 0.001$ *** در مقایسه با گروه کنترل.

نتایج درد مزمن با آزمون فرمالین
آنالیز واریانس یک طرفه برای داده‌های دقایق ۳۵ تا ۴۵ بعد از تزریق فرمالین، نشان داد که بین گروه‌های آزمایشی تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P < 0.001$). آزمون تکمیلی توکی نشان داد که میانگین امتیاز زمان درد در گروه‌های کنترل و شم تفاوت معنی‌داری ندارد.
میانگین امتیاز زمان درد در گروه‌های عصاره با دوز ۲۵ mg/kg، گروه دریافت‌کننده آسپرین به تنهایی و گروه دریافت‌کننده توأم عصاره و آسپرین، نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری داشتند ($P < 0.001$).
از طرفی آزمون تکمیلی توکی نشان داد که میزان درد در استفاده توأم عصاره و آسپرین با آسپرین به تنهایی، تفاوت معنی‌داری ندارد (نمودار ۲).



نمودار ۲- نتایج درد مزمن در آزمون فرمالین. هر ستون نمایانگر میانگین $\pm$ خطای معیار Mean $\pm$ SE می‌باشد.

$P < 0.001$ *** در مقایسه با گروه کنترل.

مقایسه میزان درد حاد و مزمن در گروه‌های مختلف آزمایشی، با آزمون فرمالین:

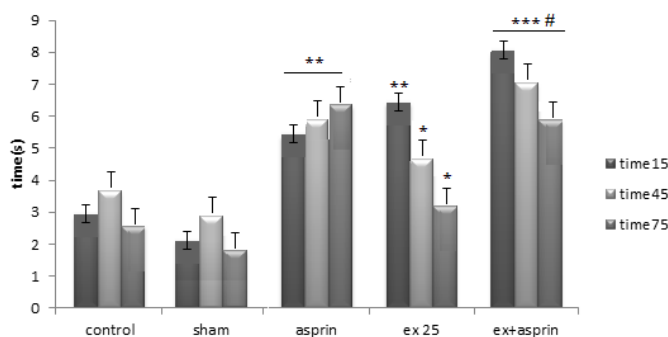
نمایش همزمان اثرات تیمارهای مختلف انجام شده بر درد حاد و مزمن، به فهم بیشتر اثر بخشی عصاره کمک می‌کند. از این رو در نمودار ۳ درد حاد و مزمن در کنار هم در هر گروه آزمایشی نشان داده شده است. تیمارهای مختلف تفاوت معنی‌داری در میزان درد حاد و مزمن ایجاد نکرد. عکس‌العمل حیوان در آزمون Hot plate در ۵ گروه کنترل، شم، آسپرین تنها، گروه عصاره با دوز ۲۵ و گروه توأم عصاره ۲۵ و آسپرین با یکدیگر مقایسه شدند. در این آزمون، شاخصی که اندازه گرفته می‌شد، زمان پریدن پس از قرار گرفتن در صفحه‌ی داغ بود. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که میانگین پاسخ در گروه‌ها با یکدیگر تفاوت معنی‌داری داشتند ($P < 0.01$).

آزمون تکمیلی توکی نشان داد که از نظر زمان پریدن بین گروه‌های کنترل و شم تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. از نظر شاخص مذکور بین

که جزو داروهای غیر اپیوئیدی با اثر ضد دردی متوسط می‌باشد سبب کاهش چشمگیر حس درد القاء شده حرارتی نسبت به درمان با عصاره به تنهایی یا آسپرین به تنهایی می‌شود. گرچه مطالعات پیشین به اثرات بی‌دردی و تسکین‌دهندگی داروی آسپرین و همچنین داروی سنبل‌الطیب به شکل مجزا پرداخته‌اند اما تحقیق حاضر تنها پژوهشی است که به اثرات این دو دارو در کنار هم و به شکل مقایسه‌ای پرداخته است. همچنین مطالعه حاضر برای نخستین بار به اثرات تجویز ترکیبی و همزمان این دو دارو بر روی هر دو نوع درد حاد و مزمن می‌پردازد.

در خصوص اثربخشی داروی آسپرین بر درد نوع حاد گزارش شده است که تجویز تنها یک دوز آسپرین به شکل چشمگیری موجب تخفیف درد حاد پرنه پس از زایمان شده و منجر به کاهش نیاز به مسکن اضافی می‌شود (۱۷). همچنین تحقیقات نشان داده‌اند که داروی آسپرین در دوز کافی و مناسب برای تسکین درد حاد و مزمن بعد از عمل جراحی در بزرگسالان بسیار مؤثر است (۱۸). مکانیسم‌هایی که داروی آسپرین جهت القای بی‌دردی از آنها استفاده می‌کند در منابع مختلف ذکر شده است. به‌عنوان مثال، آسپرین با غیرفعال‌سازی برگشت‌ناپذیر آنزیم‌های حیاتی در تولید پروستاگلندین‌ها شامل COX-1 و COX-2 سبب مهار سنتز پروستاگلندین‌های پیش‌التهابی و ترومبوکسان‌ها شده و از این طریق اثرات ضدالتهابی و ضددردی خود را القاء می‌کند (۲۱-۱۹). علاوه بر داروی آسپرین، مطالعات زیادی اثربخشی گیاه سنبل‌الطیب در درمان برخی از انواع درد را گزارش کرده‌اند. به‌طور مثال، در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور تأثیر استفاده از ریشه سنبل‌الطیب در بیماران مبتلا به سردرد تنشی که یکی از شایع‌ترین انواع سردرد است مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که سردرد تنشی در گروه مداخله نسبت به گروه دریافت‌کننده دارونما کاهش معناداری داشته است (۲۲). همچنین نتایج یک پژوهش کارآزمایی بالینی یک سوکور که اثرات تجویز کپسول حاوی سنبل‌الطیب را با داروی مسکن مفنامیک اسید بر درد دیس منوره اولیه مقایسه می‌کرد نشان داد که اثرات ضددردی ایجاد شده توسط سنبل‌الطیب با داروی مفنامیک اسید قابل رقابت است (۲۳). علاوه بر این، تجویز سنبل‌الطیب برای موش‌های صحرایی مدل درد دهانی صورتی ایجاد شده به‌واسطه تزریق فرمالین در لب بالایی منجر به کاهش چشمگیر زمان درد کشیدن این حیوانات شد (۲۴). مشخص شده است که عصاره سنبل‌الطیب اثرات ضد دردی خود را از طریق ایجاد تغییرات در سیستم گابا‌ترژیک اعمال می‌کند. در واقع یکی از ترکیبات مهم موجود در عصاره سنبل‌الطیب اسید والرنیک است که میزان تجزیه گابا در سیستم عصبی مرکزی را به‌وسیله مهار آنزیم تجزیه‌کننده گابا یعنی گابا ترانس‌آمیناز کاهش می‌دهد که در نتیجه آن سطوح سیناپسی گابا در مغز افزایش می‌یابد (۲۵). از آنجا که گابا مهم‌ترین نوروترانسمیتر مهاری مغز است، تجویز عصاره باعث مهار چشمگیر سیستم عصبی مرکزی درد و به

بلکه در مقایسه با تیمار با عصاره به تنهایی و آسپرین به تنهایی نیز اثر بخشی معنی‌داری داشت ($P < 0.05$). از نظر شاخص مذکور بین گروه‌های آسپرین و کنترل و همین‌طور بین گروه‌های عصاره و کنترل در زمان‌های مذکور تفاوت معنی‌داری وجود داشت (نمودار ۵).



نمودار ۵- مقایسه میانگین زمان پس کشیدن دم در تست پس کشیدن دم در گروه‌های مختلف. هر ستون نمایانگر میانگین $\pm$ خطای معیار (Mean $\pm$ SE) می‌باشد. $P < 0.001$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل $P < 0.05$ ، $P < 0.05$ در مقایسه با گروه‌های عصاره به تنهایی و آسپرین به تنهایی.

بحث

مطالعه حاضر به بررسی مقایسه‌ای اثر عصاره آبی الکلی سنبل‌الطیب، آسپرین و همچنین درمان ترکیبی این دو دارو بر میزان درد در موش صحرایی نژاد ویستار می‌پردازد. به‌طور کلی جهت مطالعه و ارزیابی حس درد در مدل‌های حیوانی، از القای درد به روش شیمیایی و فیزیکی استفاده می‌شود (۱۴). در هر دو نوع روش، درد ایجاد شده دارای دو مرحله است. مرحله اول مربوط به درد حاد است که بلافاصله پس از القای محرک دردزا و در نتیجه تحریک مستقیم گیرنده‌های درد اتفاق می‌افتد. مرحله دوم درد که به‌صورت تأخیری و با فاصله زمانی از درد حاد ایجاد می‌شود به‌عنوان درد مزمن شناخته می‌شود (۱۵). در واقع درد مزمن نتیجه رهائش تدریجی مواد التهاب‌زا چون پروستاگلندین‌ها، ماده‌ی P، گلوتامات و هیستامین در محل القای محرک دردزا است (۱۶). در تحقیق حاضر نتایج درد حاد و مزمن از نوع شیمیایی با آزمون فرمالین سنجیده شده بود. نتایج آزمون فرمالین نشان داد که هر سه نوع درمان یعنی درمان با آسپرین، درمان با عصاره به تنهایی و همچنین درمان ترکیبی به یک اندازه، اثر کاهشی بر درد نوع حاد و مزمن شیمیایی دارند. درحالی‌که نتایج درد حاد از نوع حرارتی که با آزمون پس کشیدن دم سنجش شده بود و همچنین نتایج درد نوع حاد حرارتی القاء شده توسط تست صفحه داغ نشان داد که اثرات ضد دردی درمان ترکیبی نسبت به دو درمان دیگر قوی‌تر و دارای اثر بخشی بیشتری است. مجموع یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که استفاده از داروی گیاهی سنبل‌الطیب همزمان با داروی سنتتیک آسپرین

نظارت بر مطالعه: محمدرضا شهرکی.

حمایت مالی

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان و دانشگاه دامغان انجام شده است.

References

- Amaya F, Izumi Y, Matsuda M, Sasaki M. Tissue injury and related mediators of pain exacerbation. *Current Neuropharmacology* 2013;11:592-7. doi: 10.2174/1570159X11311060003
- Djarv T, Swain JM, Chang W-T, Zideman DA, Singletary E. Early or first aid administration versus late or in-hospital administration of aspirin for non-traumatic adult chest pain: a systematic review. *Cureus* 2020;12. doi: 10.7759/cureus.6862
- Crescente M, Armstrong PC, Kirkby NS, Edin ML, Chan MV, Lih FB, et al. Profiling the eicosanoid networks that underlie the anti-and pro-thrombotic effects of aspirin. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2020;34:10027. doi: 10.1096/fj.202000312R
- Chen Y, Chen F, Liao J, Zhou L. Low-or high-dose preventive aspirin use and risk of death from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: A nationally representative cohort study. *Frontiers in Pharmacology* 2023;14:1099810. doi: 10.3389/fphar.2023.1099810
- Al-Attraqchi OH, Deb PK, Al-Attraqchi NHA. Review of the phytochemistry and pharmacological properties of valeriana officinalis. *Current Traditional Medicine* 2020;6:260-77. doi: 10.2174/2215083805666190314112755
- Sezen Karaoglan E. Valeriana officinalis L. Novel drug targets with traditional herbal medicines: scientific and clinical evidence: Springer;2022. p. 565-8. doi: 10.1007/978-3-031-07753-1
- Mungali M, Tripathi A, Singhal S. Valeriana officinalis (valerian). naturally occurring chemicals against alzheimer's disease: Elsevier;2021.p.283-91. doi: 10.1016/j.exger.2013.09.002
- Mohseni F, Khaksari M, Rafeaie R, Rahimi K, Norouzi P, Garmabi B. Apelin 13 improves anxiety and cognition via hippocampal increases BDNF expression and reduction cell death in neonatal alcohol exposed rats. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 2021;27:1351-62. doi: 10.1007/s10989-021-10173-4
- Jiang X, Liu X, Liu X, Wu X, Jose PA, Liu M, et al. Low-dose aspirin treatment attenuates male rat salt-sensitive hypertension via platelet cyclooxygenase 1 and complement cascade pathway. *Journal of the American Heart Association* 2020;9:e013470. doi: 10.1161/JAHA.119.013470
- Amaral de Brito AP, Galvão de Melo IMdS, El-Bachá RS, Guedes RCA. Valeriana officinalis counteracts rotenone effects on spreading depression in the rat brain in vivo and protects against rotenone cytotoxicity toward rat glioma C6 cells in vitro. *Frontiers in Neuroscience* 2020;14:759. doi: 10.3389/fnins.2020.00759
- Ulker E, Toma W, White A, Uprety R, Majumdar S, Damaj MI. The antinociceptive effects of a dual kappa-delta opioid receptor agonist in the mouse formalin test. *Behavioural Pharmacology* 2020;31:174-8. doi: 10.1097/FBP.0000000000000541
- Larki-Harchegani A, Ehsanikia A, Ataei S, Hosseini F, Haddadi R. Effect of Hydroalcoholic Extract of Hyssop on Acute Pain in Male Rats Using Tail Flick Test. *Avicenna Journal of Pharmaceutical Research* 2021;2:15-9. doi: 10.34172/ajpr.2021.03
- Li B, Lv H-p, Deng J, Ye L-l, Gao W, Bi M-s. Effect of calcium chloride on the self-ignition behaviours of coal using hot-plate test. *Fuel* 2021;304:121451. doi: 10.1016/j.fuel.2021.121451
- Mogil JS. Animal models of pain: progress and challenges. *Nature Reviews Neuroscience* 2009;10:283-94. doi: 10.1038/nrn2606

تبع آن کاهش و تسکین حس درد می شود (۲۶). از طرف دیگر گزارش شده است که عصاره اتانولی سنبل الطیب سبب تحریک ستر گلوآمیک اسید دکربوکسیلاز که آنزیم سازنده نوروترانسمیتر گابا است می شود که ستر افزایش یافته گابا به واسطه این آنزیم منجر به تقویت مهار درد خواهد شد (۲۷ و ۲۸). به طور کلی، تعامل بین عصاره سنبل الطیب و سیستم گابا پتانسیل آن را به عنوان یک عامل مسکن طبیعی با مزایای درمانی امیدوارکننده برجسته می کند (۲۸).

نتایج تحقیق حاضر برای نخستین بار نشان داد که استفاده از داروی گیاهی سنبل الطیب همزمان با داروی سنتتیک آسپرین سبب کاهش چشمگیر حس درد القاء شده در مدل حیوانی نسبت به درمان با عصاره به تنهایی یا آسپرین به تنهایی می شود. این یافته حاکی از وجود اثرات تقویتی و سینرژیستیکی این دو ماده بر تسکین حس درد می باشد. همان طور که پیشتر به آن اشاره شد هر کدام از این داروها مکانیسم متفاوتی را برای کاهش حس درد و افزایش آستانه درد استفاده می کنند. لذا به نظر می رسد تجمع این اثرات تعدیلی از مسیرهای عصبی مختلف و تأثیر بر گیرنده های متفاوت در نهایت بی دردی قوی تری نسبت به عصاره به تنهایی یا آسپرین به تنهایی ایجاد کند. همچنین این ترکیب درمانی ممکن است علاوه بر افزایش اثرات ضد دردی سبب کاهش دوز مورد نیاز از هر دارو منجر شود. با این حال مطالعات تکمیلی به منظور تعیین دقیق مکانیسم های هم افزایی ضد دردی به دنبال تجویز همزمان این دو دارو در آینده مورد نیاز می باشد. همچنین تحقیق بیشتر برای تعیین ایمنی و اثرات بلندمدت ترکیب داروهای مختلف پیشنهاد می شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان که با در اختیار قرار دادن امکانات، ما را در انجام این تحقیق یاری کردند قدردانی می شود.

ملاحظات اخلاقی

نویسندگان اعلام می دارند که نتایج گزارش شده در تحقیق حاضر، در هیچ محله دیگری منتشر نشده است و کلیه ملاحظات اخلاقی مرتبط با نگارش و تحقیق رعایت شده است.

تعارض منافع

هیچ تعارض منافی در ارتباط با این تحقیق وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

نویسندگان به شرح زیر در تهیه و تدوین این مقاله نقش داشته اند:

طراحی پژوهش: کتانه ابراری و محمدرضا شهرکی

جمع آوری داده ها: الهی سرگزری

تحلیل داده ها: کتانه ابراری و محمدرضا شهرکی

نگارش و بازبینی مقاله: کتانه ابراری و فهیمه محسنی

15. Gregory NS, Harris AL, Robinson CR, Dougherty PM, Fuchs PN, Sluka KA. An overview of animal models of pain: disease models and outcome measures. *The Journal of Pain* 2013;14:1255-69.
16. Lynch ME, Watson CPN. The pharmacotherapy of chronic pain: a review. *Pain Research and Management* 2006;11:11-38. doi: 10.1155/2006/642568
17. Shepherd E, Grivell RM. Aspirin (single dose) for perineal pain in the early postpartum period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. doi: 10.1002/14651858.CD012129
18. Derry S, Moore RA. Single dose oral aspirin for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012. doi: 10.1002/14651858.CD002067
19. Hamdan AI, Nordin NA, Sukmana DD. Aspirin Derivatives Exploration: A Review on Comparison Study with Parent Drug. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences* 2022;31:14-32. doi: 10.31351/vol31iss2pp14-32
20. Mirabito Colafella KM, Neuman RI, Visser W, Danser AJ, Versmissen J. Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2020;127:132-41. doi: 10.1111/bcpt.13308
21. Bjorkman DJ. The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. *The American Journal of Medicine* 1998;105:8S-12S. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00069-2
22. Azizi H, Shojaii A, Hashem-Dabaghian F, Noras M, Boroumand A, Haghani BE, et al. Effects of *Valeriana officinalis* (Valerian) on tension-type headache: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Avicenna Journal of Phytomedicine* 2020;10:297. doi: 10.22038/ajp.2019.14211
23. Kazemian A, Parvin N, Delaram M, Deris F. Comparison of analgesic effect of *Valeriana officinalis* and Mefenamic acid on primary dysmenorrhea. *Journal of Medicinal Plants* 2017;16:153-9.
24. Nowacki LC, Worfel PR, Martins PFA, Santos RSd, Stechman-Neto J, Souza WMD. Analgesic effect of *Hypericum perforatum*, *Valeriana officinalis* and *Piper methysticum* for orofacial pain. *Brazilian Journal of Oral Sciences* 2015;14:60-5. doi: 10.1590/1677-3225v14n1a12
25. Taherianfard M, Karamifard M. Evaluation of the GABAA receptor on pain sensitivity in male rat pretreated with *Valeriana officinalis* extract using formalin test. *Physiology and Pharmacology* 2018;22:118-23.
26. Pineau S, Legros C, Mattei C. The medical use of lemon balm (*Melissa officinalis*) and valerian (*Valeriana officinalis*) as natural sedatives: insight into their interactions with GABA transmission. *Int J Clin Pharmacol Pharmacother* 2016;1:2. doi: 10.15344/2016/ijccp/112
27. Kakehashi A, Kato A, Ishii N, Wei M, Morimura K, Fukushima S, et al. Valerian inhibits rat hepatocarcinogenesis by activating GABA (A) receptor-mediated signaling. *PLoS One* 2014;9:e113610. doi: 10.1371/journal.pone.0113610
28. Li J, Li X, Wang C, Zhang M, Ye M, Wang Q. The potential of *Valeriana* as a traditional Chinese medicine: Traditional clinical applications, bioactivities, and phytochemistry. *Frontiers in Pharmacology* 2022;13:973138. doi: 10.3389/fphar.2022.973138





Evaluation of the Analgesic Effects of Valerian, Aspirin, and Their Combined Treatment on Pain Induced by Relevant Tests in Male Rats

Elaheh Sargazi (M.Sc.)¹, Kataneh Abrari (Ph.D.)^{2*}, Mohammad Reza Shahraki (Ph.D.)³, Fahimeh Mohseni (Ph.D.)⁴

1- Department of Biology, Faculty of Biology, Damghan University, Damghan, Semnan, Iran.

2- Department of Animal Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Hesarak, Karaj, Alborz Province, Iran.

3- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

4- Department of Addiction, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Received: 18 September 2024, Accepted: 9 March 2025

Abstract:

Introduction: Scientists are investigating methods for pain management, with aspirin and *Valeriana officinalis* frequently used for their pain-relieving properties. This study evaluated the impact of *Valeriana officinalis* extract, aspirin, and their combination on pain reduction in male Wistar rats using pain-inducing tests.

Methods: Seventy-five animals were divided into five groups: a control group (no treatment), a sham group (gavage without treatment), a group receiving aspirin alone (15 mg/kg), a group receiving *Valeriana officinalis* extract alone (25 mg/kg), and a group receiving a combination of *Valeriana officinalis* extract and aspirin. Pain was assessed using the formalin test, hot plate test, and tail withdrawal test.

Results: Data analysis was performed using one-way ANOVA with Tukey's post-hoc test. The formalin test showed that aspirin, *Valeriana officinalis* extract, and their combined use had similar pain-reducing effects ($P < 0.001$). In contrast, the tail flick and hot plate tests indicated that the combined treatment provided significantly stronger analgesic effects than either treatment alone ($P < 0.05$).

Conclusion: The combined use of *Valeriana officinalis* extract and aspirin significantly reduces pain more than either treatment alone, indicating a synergistic interaction between the two agents that enhances pain relief.

Keywords: Therapeutic combination, Animal pain model, Formalin, Plant extract, Valerian, Aspirin.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: K. Abrari, Email: k.abrari@khu.ac.ir

Citation: Sargazi E, Abrari K, Shahraki MR, Mohseni F. Evaluation of the analgesic effects of valerian, aspirin, and their combined treatment on pain induced by relevant tests in male rats. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2025;20(1):34-41.

