

بررسی اثرات ضددردی بربرین در مقایسه با پیروکسیکام در موش آزمایشگاهی

چکیده

زمینه: درد احساس ناخوشایندی است که می‌تواند ناشی از تخریب و یا آسیب در حال وقوع در بافت باشد. از دیرباز استفاده از داروهای گیاهی جهت کاهش یا برطرف کردن درد مورد توجه بوده است. به آکالوئیدهای مختلف موجود در گیاه زرشک (*Berberis vulgaris*) اثرات درمانی بسیاری نسبت داده شده که از میان آنها بربرین شاخص‌تر بوده است. هدف از مطالعه، بررسی اثرات ضددردی و اثربخشی بربرین در چگونگی و میزان بهبود و یا کاهش درد می‌باشد.

روش کار: به‌منظور ارزیابی اثرات ضددردی بربرین، از روش‌های استاندارد و شناخته‌شده ارزیابی میزان احساس درد Hot plate و Tail flick استفاده شد. آزمایش‌ها در ۱۱ گروه که در هر گروه، ۶ موش سوری نر قرار داشتند، شامل گروه‌های آزمون (ماده بربرین)، گروه کنترل مثبت (داروی پیروکسیکام) و گروه کنترل منفی (نرمال‌سالین) به‌صورت تزریق داخل صفاقی انجام گرفت. در آزمون Hot plate مدت‌زمان تأخیر در بلندکردن و یا لیسیدن پا مورد سنجش قرار گرفت و در آزمون Tail flick، با تمرکز محرک دردناک حرارتی بر روی قسمتی از دم موش‌ها، مدت زمانی که طول می‌کشید تا موش، دم خود را کنار بکشد، ثبت شد. داده‌های به دست آمده از هر گروه به‌طور جداگانه و سپس با سایر گروه‌ها توسط نرم‌افزار SPSS و آزمون One-way ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: بربرین در دوزهای ۶ mg/kg و ۳ و ۱/۵ اثرات ضددردی معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق، در هر دو آزمون نشان داد ($P < 0/01$). تزریق هم‌زمان ۳ mg/kg از بربرین به همراه ۱۵ mg/kg داروی پیروکسیکام نتوانست اثرات ضددردی معنی‌داری در مقایسه با تزریق ۱۵ mg/kg داروی پیروکسیکام به‌تنهایی نشان دهد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: ماده بربرین نتوانست، زمان تأخیر در پاسخ به محرک دردزا در آزمون‌های فارماکولوژیک را به‌صورت وابسته به دوز افزایش دهد. پیشنهاد می‌شود که استفاده هم‌زمان از ماده بربرین در کنار داروی پیروکسیکام می‌تواند منجر به هم‌افزایی و بهبود میزان اثربخشی به ویژه در دردهای حاد در حیوانات شود. ضمناً استفاده هم‌زمان بربرین در کنار پیروکسیکام، می‌تواند منجر به کاهش دوز مصرفی و عوارض جانبی پیروکسیکام شود.

واژگان کلیدی: ضد درد، *Berberis vulgaris*، بربرین، Hot plate، Tail flick

حمیدرضا رحیمی سالکویه^۱، مهدی صابری^۲، محسن مرادی^۱، حسن امانپور^۱، فاطمه سالم^۲، مهدی مشهدی اکبربوجار^{۳*}

^۱ کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۲ گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول:

گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.

نشانی الکترونیک:

mahdimashhadi@yahoo.com

مقدمه

خانواده داروهای NSAIDs است تا شاید بتوان به عنوان جایگزین یا همراه با داروهای ضد درد سنتتیک از آن استفاده کرد.

روش کار

وسایل و مواد شیمیایی

وسایل و مواد بکار رفته در این پژوهش شامل موارد زیر بود: ماده استاندارد بربرین با خلوص بالای ۹۰ درصد خریداری شده از شرکت سیگما (آمریکا)، آمپول پیروکسیکام خریداری شده از شرکت داروسازی کیمیدارو، سرنگ انسولین، قفس نگهداری حیوانات، ترازوی دیجیتال، بشر و استوانه مدرج در اندازه‌های گوناگون، مقیدکننده موش سوری، دستگاه Hot plate و Tail flick ساخت شرکت تجهیز گستر امید ایرانیان.

جمعیت مورد مطالعه (حیوانات)

در این پژوهش از ۶۶ موش سوری نر نژاد NMRI با وزن ۲۰ تا ۳۰ گرم استفاده شد و آزمایش‌ها در ۱۱ گروه که در هر گروه، ۶ موش (مطابق مطالعات مشابه) جهت انجام آزمایش وجود داشت، انجام گرفتند (۱۰). فاصله‌ی بین دو آزمون Hot plate و Tail flick بر روی موش‌ها، با رعایت دوره‌ی پاک‌شدگی (گذشت ۴ نیمه‌عمر از زمان تزریق داروها) انجام شد. موش‌های سوری تحت تزریق داخل صفاقی قرار گرفته و پس از گذشت دوره‌های زمانی مختلف، داخل مقیدکننده قرار داده شدند. با توجه به نکات گفته شده در بالا، دوزهای تزریق شده در گروه‌های مختلف به شرح جدول ۱ بود.

جدول ۱: نحوه گروه‌بندی و دوز داروی دریافتی موش‌ها در آزمون‌های فارماکولوژیک

شماره گروه	داروی دریافت شده	دوز
کنترل	نرمال سالیین	1ml
۱	بربرین	1ml (6mg/kg)
۲	بربرین	0.5ml (3mg/kg)
۳	بربرین	0.25ml (1.5mg/kg)
۴	بربرین	0.125ml (0.75mg/kg)
۵	بربرین	0.05ml (0.375mg/kg)
۶	پیروکسیکام	0.1ml (30mg/kg)
۷	پیروکسیکام	0.05ml (15mg/kg)
۸	پیروکسیکام	0.1ml piroxicam (30mg/kg) + 0.5ml Berberine (3mg/kg)
۹	پیروکسیکام	0.05ml piroxicam (15mg/kg) + 0.5ml Berberine (3mg/kg)

باتوجه به مطالعات انجام گرفته در گذشته، LD50 ترکیب بربرین، از راه تزریق داخل صفاقی در موش سوری، ۶۱/۵۷ mg/kg تعیین شده که در مطالعه حاضر بالاترین دوز انتخابی برای تزریق در موش‌ها، حدود یک دهم این عدد، یعنی ۶ mg/kg انتخاب شد (۱۱). سپس برای انتخاب سایر دوزهای تزریقی، دوز بربرین در هر گروه

از دیرباز درد و راه‌های تسکین و برطرف کردن آن همواره برای بشر مهم و حیاتی بوده است. به همین جهت داروهای بسیاری به منظور کاهش و برطرف کردن درد استفاده می‌شدند و امروزه عوامل متنوعی وارد بازار دارویی شده است (۱). استفاده از این داروهای شیمیایی علاوه بر مزایای ویژه در کاهش درد، در بسیاری از موارد سبب عوارض جانبی فراوانی از جمله تحمل و کاهش اثر دارو، اعتیاد و وابستگی، اختلالات گوارشی و کلیوی، اختلالات سیستم ایمنی و غیره می‌شود (۲). با توجه به آثار زیان‌بخش داروهای شیمیایی و پرداخت هزینه‌های گزاف برای تهیه‌ی آن‌ها، محققان در پی یافتن داروهای جدیدی در زمینه کاهش درد هستند تا عوارض کمتری نسبت به داروهای موجود داشته باشند (۳). داروهای ضد درد و ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) از پرکاربردترین داروها در این زمینه بوده که متأسفانه عوارض گوارشی، کبدی و کلیوی آنها در بسیاری از موارد، عامل مهمی در محدودیت مصرف آنها است (۴). اپیوئیدها دسته دارویی پرمصرف دیگری بوده که در کنار عوارض دیگر، وابستگی و تحمل به آنها نیز همواره نگران کننده می باشد (۵).

گیاهان علاوه بر اینکه منبع مهم غذایی محسوب می‌شوند، غنی از مواد مؤثره متعددی هستند که استفاده مستقیم از آن‌ها و یا متابولیت‌های ثانویه و فیتوشیمیایی آنها می‌تواند سهم مهمی در درمان بیماری‌های مختلف داشته باشد (۶). گیاه زرشک (Berberis vulgaris) از تیره Berberidaceae که بومی مناطق مختلف ایران است، از دیرباز جهت درمان اسهال، برطرف کردن تب‌های صفراوی، خونریزی، ورم لثه، گلودرد و ضمداد برای بهبود زخم‌ها و مناطق ضرب‌دیده بدن استفاده می‌شده است (۷). در میان اجزاء شیمیایی با اثرات زیستی قابل توجه، آلکالوئیدها مهم‌ترین مواد تشکیل‌دهنده گیاه زرشک بوده و بسیاری از خواص درمانی این گیاه را به آلکالوئیدهای آن نسبت می‌دهند (۸). بربرین (یک بنزیل ایزوکینولین آلکالوئید با آمین نوع چهارم) مؤثرترین آلکالوئید شناخته شده موجود در گیاه زرشک می‌باشد که بسیاری از اثرات درمانی این گیاه از جمله اثرات ضدالتهابی، ضدتوموری، جلوگیری کننده از واکنش‌های ازدیاد حساسیت و حتی اثرات ضدتب به آن نسبت داده می‌شوند (۹ و ۷).

در طب سنتی ایران، میوه زرشک به عنوان دارویی جهت تسکین درد معرفی شده است و برخی مطالعات نیز به ارزیابی اثرات ضد درد عصاره الکلی آن پرداخته و مطالعه بیشتر روی اجزای اصلی این عصاره را ضروری دانسته اند (۱۰). از این رو، پژوهش حاضر به دنبال بررسی اثرات ضد درد ماده خالص بربرین در مدل موش سوری در مقایسه با داروی پیروکسیکام و نوع برهم‌کنش در تجویز هم زمان با آن به عنوان یکی از قدیمی‌ترین و رایج‌ترین داروهای ضد درد از

تحلیل آماری

آنالیز داده‌ها از طریق جمع‌آوری داده‌ها و تجزیه و تحلیل آن‌ها انجام شد. تمام داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار (SD) از ۶ موش سوری در هر گروه بیان شد و برای آنالیز آماری از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و نرم‌افزار SPSS (ویرایش ۱۹) استفاده گردید. در هر آزمون میزان $P < 0.05$ ، معنی‌دار در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در شرایط استاندارد از نظر نور، رعایت شرایط دمایی ۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آزاد به آب و غذا برای موش‌ها انجام شد و همچنین موش‌ها در شرایط چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. قفس‌ها با سایز $13 \times 13 \times 24$ سانتی‌متر از شرکت تجهیز گستر امید ایرانیان تهیه شد و تعداد حیوانات در هر قفس ۶ عدد بود. کلیه اصول ایمنی کار با مواد آزمایشگاهی و شرایط ایمنی کار با حیوان (استفاده از دستکش حین کار، خودداری از تماس مستقیم با مواد، استفاده از ماسک و هود در موقع تهیه مواد و...) قبل از شروع کار اجرا شد. در ضمن سایر پروتکل‌های ملاحظات اخلاقی کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) در نگهداری و حمل‌ونقل حیوانات رعایت شد. این مطالعه با کد اخلاق به شماره IR.BMSU.REC.1398.310 تصویب گردید.

یافته‌ها

مقایسه نتایج حاصل از دریافت بربرین و پیروکسیکام با

آزمون Tail flick

بیشترین اثرات ضد‌دردی ماده بربرین در دوز 6 mg/kg حاصل شد. در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق، گروه‌های دریافت‌کننده ماده بربرین در دوزهای 6 mg/kg و ۳ و $1/5$ و 0.75 ، اثرات ضد‌دردی معنی‌داری ($P < 0.001$) در مقایسه با گروه کنترل ایجاد کردند. در زمان ۶۰ دقیقه پس از تزریق، گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای ۳ و ۶ از ماده بربرین اثرات ضد‌دردی معنی‌داری ($P < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل ایجاد کردند. در زمان ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق هم دوز بیشینه ماده بربرین (6 mg/kg) اثرات ضد‌دردی معنی‌داری ($P < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل ایجاد کرد. داروی پیروکسیکام در هر دو دوز ۱۵ و ۳۰ در تمام دقایق پس از تزریق (۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه)، توانست اثرات ضد‌دردی معنی‌داری ($P < 0.01$) در مقایسه با گروه کنترل ایجاد کند. همچنین تأخیر در پس‌کشیدن دم در ۳۰ دقیقه اول پس از تزریق بارزتر از زمان‌های دیگر بود.

در ارزیابی برهم‌کنش اثرات ضد‌دردی بربرین و پیروکسیکام در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق در آزمون Tail flick، تزریق هم‌زمان ماده

نصف شد تا امکان مقایسه بهتر فراهم شود. در مطالعات قبلی، دوز مؤثر پیروکسیکام با اثرات ضد‌دردی در موش‌ها 30 mg/kg تعیین شده است (۱۲). به همین سبب در مطالعه حاضر از دو دوز 15 و 30 mg/kg از پیروکسیکام، هم به‌عنوان کنترل مثبت و هم جهت مقایسه اثرات ضد‌دردی آن با بربرین استفاده گردید.

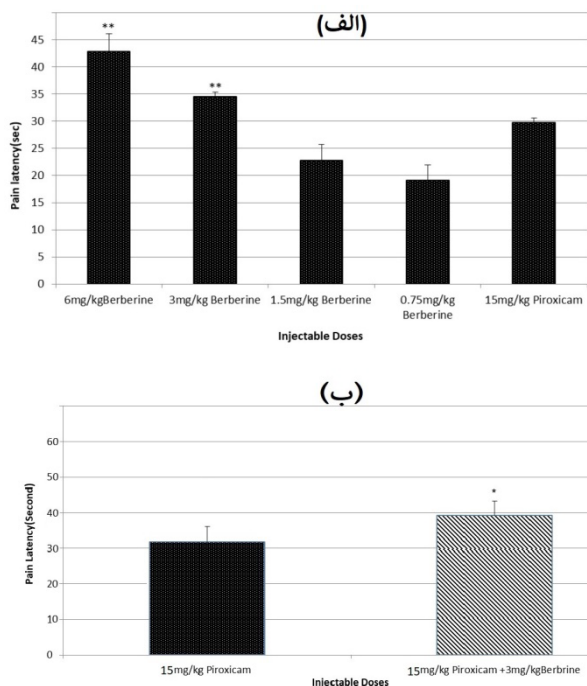
آزمون‌های ارزیابی درد

در این پژوهش از آزمون‌های فارماکولوژیک Hot plate و Tail flick جهت بررسی اثرات ضد‌دردی حاد استفاده شد. علت انتخاب این شیوه تحقیقاتی و آزمون‌ها، توانمندی این دو روش در شناسایی و تفکیک میزان اثربخشی و بررسی اثرات کاهش دهنده و ضد‌دردی داروهای ضد درد رایج می‌باشد. صرف زمان کوتاه، قابل اعتماد بودن نتایج و ارائه آنها بصورت یک عدد، جزء مزایای این دو روش تحقیقاتی محسوب می‌شود. هم‌چنین این دو آزمون، روش مناسبی برای نشان دادن عملکرد حسی و واکنشی سیستم‌های عصبی مرکزی درد و رفلکس‌های نخاعی مربوطه ای است که نوعاً درگیر در کنترل و بهبود درد می‌باشند (۱۳).

در آزمون Tail flick محرک حرارتی اشعه‌ای نور لامپ $V \ 8/5$ Osram بود. شدت تابش در این دستگاه متغیر و قابل کنترل و شامل درجات ۱ تا ۱۱ بود که در تمام آزمایش‌های انجام شده، شدت نور تابیده شده در میزان ۵ تنظیم گردید. داروی پیروکسیکام و ترکیب بربرین در دوزهای مختلف به‌صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق شدند و طبق برنامه بلافاصله پس از تزریق و سپس در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق، موش‌ها در محفظه نگهدارنده مخصوص قرار داده شدند و پس از جای‌گیری دم در مسیر تابش اشعه، با فشار کلیدی نور شروع به تابیدن کرد. هم‌زمان در دستگاه، مدت زمانی که طول می‌کشد تا موش دم خود را از منبع حرارتی کنار بکشد، ثبت شد. جهت جلوگیری از آسیب حرارتی به موش‌ها، زمان قطع آزمایش، ۱۵ ثانیه پس از شروع تابش اشعه در نظر گرفته شد (۱۴).

آزمون Hot plate نوعی پاسخ پیچیده به یک محرک حاد درازا و عموماً غیرالتهابی را نشان می‌دهد. این وسیله در واقع شیشه‌ای است که به کمک جریان برق داغ می‌شود، دمای آن قابل کنترل بوده و تادرجه حرارت 55 ± 0.5 سانتی‌گراد، گرم می‌شود. دستگاه مجهز به زمان‌سنج و ترموستات می‌باشد که پس از تنظیم دما، موش‌ها بر روی صفحه‌ی داغ دستگاه قرار داده شدند و مدت زمان لازم تا مشاهده واکنش حیوان به محرک حرارتی ثبت گردید. جهت سازگاری حیوان با شرایط، نیم ساعت قبل از انجام آزمایش حیوان در محیط دستگاه قرار داده شد. در این آزمون زمان قطع آزمایش، ۵۰ ثانیه پس از شروع آزمون در نظر گرفته شد. گروه بندی، نحوه دریافت دارو و سایر موارد مشابه آزمون Tail flick بود (۱۵).

تزریق هم‌زمان ماده بربرین با دوز ۳ mg/kg و داروی پیروکسیکام با دوز ۱۵ اثرات ضددردی معنی‌داری در مقایسه با تزریق داروی پیروکسیکام با دوز ۱۵ mg/kg به‌تنهایی ایجاد کرد. البته در زمان‌های ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق در آزمون Hot plate، این تفاوت معنی‌دار نبود.

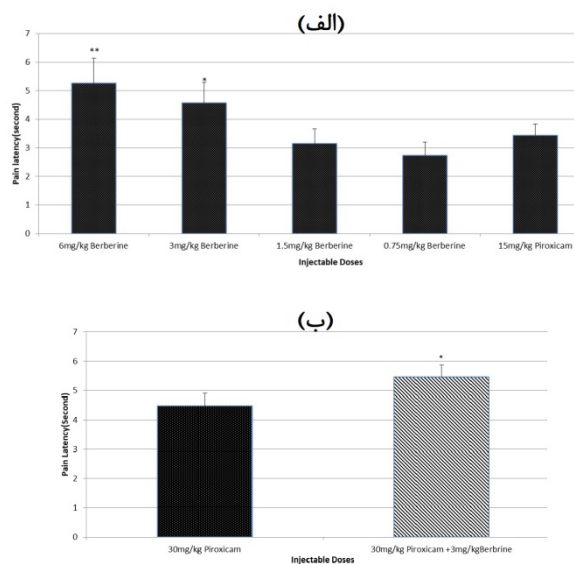


شکل ۲: الف) مقایسه اثرات ضددردی پیروکسیکام و بربرین در آزمون Hot plate در دقیقه ۳۰ پس از تزریق بربرین و پیروکسیکام در موش سوری. داده‌ها بیانگر زمان طول کشیده تا شروع واکنش به محرک حرارتی بصورت Mean±SD می‌باشند (n=6). نتایج به دست آمده از هر گروه به‌طور جداگانه با یکدیگر توسط آزمون One-way ANOVA و نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. $P < 0.05$ و $P < 0.01$ نشان از اثرات ضددردی معنی‌دار در مقایسه با دوز ۱۵ mg/kg پیروکسیکام می‌باشند. ب) مقایسه تزریق هم‌زمان بربرین و پیروکسیکام با تزریق پیروکسیکام به تنهایی. $P < 0.05$ نشان از اثرات ضددردی معنی‌دار در مقایسه با دوز ۱۵ mg/kg پیروکسیکام می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه اثرات ضددردی ماده بربرین با آزمون‌های Hot plate و Tail flick در موش سوری مورد آزمایش و بررسی قرار گرفت. آزمون Tail flick همانند آزمون Hot plate میزان تأخیر در پاسخ دردی حیوانات را نسبت به محرک حرارتی اندازه‌گیری می‌کند اما آزمون Tail flick عمدتاً پاسخ نخاعی و آزمون Hot plate عمدتاً پاسخ فوق نخاعی ایجاد می‌کنند (۱۳). آلکالوئیدهای ایزوکینولین از جمله بربرین به جهت فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدتوموری، ضدباکتریایی، محافظت‌کننده کبدی-گوارشی و اثرات مفید بر سیستم قلبی عروقی و فعالیت‌های ضدالتهابی، در مطالعات مختلف مورد توجه بوده‌اند (۱۶). در مطالعه حاضر، ماده بربرین در دوزهای ۳ و ۶ و ۱۵ mg/kg واجد اثرات ضددردی بوده که این نتیجه‌گیری با اطلاعات موجود در طب سنتی

بربرین با دوز ۳ و داروی پیروکسیکام با دوز ۳۰ اثرات ضددردی معنی‌داری نسبت به تزریق داروی پیروکسیکام با دوز ۳۰ به‌تنهایی ایجاد کرد ($P < 0.05$) (شکل ۱).



شکل ۱: الف) مقایسه اثرات ضددردی پیروکسیکام و بربرین در آزمون Tail flick در دقیقه ۳۰ پس از تزریق بربرین و پیروکسیکام در موش سوری. داده‌ها بیانگر زمان پس کشیدن دم ارائه شده بصورت Mean±SD می‌باشند (n=6). نتایج به دست آمده از هر گروه به‌طور جداگانه با یکدیگر توسط آزمون One-way ANOVA و نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. $P < 0.05$ و $P < 0.01$ نشان از اثرات ضددردی معنی‌دار در مقایسه با دوز ۱۵ mg/kg پیروکسیکام می‌باشند. ب) مقایسه تزریق هم‌زمان بربرین و پیروکسیکام با تزریق پیروکسیکام به تنهایی. $P < 0.05$ نشان از اثرات ضددردی معنی‌دار در مقایسه با دوز ۳۰ mg/kg پیروکسیکام می‌باشد.

مقایسه نتایج حاصل از دریافت بربرین و پیروکسیکام با

آزمون Hot plate

در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق، گروه‌های دریافت‌کننده ماده بربرین با دوزهای ۳ و ۶ و ۱۵ mg/kg اثرات ضددردی معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل ایجاد کردند. در زمان ۶۰ دقیقه پس از تزریق، فقط دوزهای ۳ و ۶ mg/kg ماده بربرین اثرات ضددردی معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل ایجاد کرد. در زمان ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق، هیچ‌کدام از دوزهای تزریقی ماده بربرین اثرات ضددردی معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نکردند. داروی پیروکسیکام در هر دو دوز ۳ و ۱۵ mg/kg در تمامی دقایق پس از تزریق (۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه) اثرات ضددردی معنی‌داری ($P < 0.001$) در مقایسه با گروه کنترل ایجاد کرد. در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق این ترکیبات این مقایسه انجام گرفت. همچنین تزریق هم‌زمان ماده بربرین با دوز ۳ و داروی پیروکسیکام با دوز ۱۵ mg/kg اثرات ضددردی معنی‌داری در مقایسه با تزریق داروی پیروکسیکام با دوز ۱۵ به‌تنهایی ایجاد کرد. البته در زمان‌های ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق در آزمون Hot plate، این تفاوت معنی‌دار نبود (شکل ۲).

اپیوئیدرژیک، دوپامینرژیک، سروتونینرژیک و نورآدرنرژیکها تنظیم می‌شود (۲۲). بربرین بیان ترنسپورترهای سروتونین از جمله ۵-HTT را تحت تأثیر قرار می‌دهد، فعالیت گیرنده‌های مو و دلتای اپیوئیدی را تعدیل می‌کند و اثرات مهارکننده بر برخی مسیرهای دوپامینرژیک دارد (۱۶ و ۲۴).

احتمال می‌رود حداقل قسمتی از اثرات ضددردی بربرین از خصوصیات ضدالتهاب آن ناشی شود که اثرات ضدالتهابی آن نیز تاحد زیادی به مهار آنزیم‌های دخیل در بیوستتر پروستاگلاندین‌ها نسبت داده می‌شود. Zhang و همکاران نشان دادند که بربرین مهارکننده قدرتمند آنزیم کلیدی فسفولیپاز A2 در پاسخ به تروما است (۲۵). Kuو و همکاران نیز نشان دادند که بربرین مهارکننده انتخابی آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ در رده سلولی کارسینوما دهانی OC2 است (۲۶). مهار سابتوکاین‌های التهابی نظیر اینترلوکین ۱ و ۶ اینترفرون گاما و متالوپروتئینازهای ماتریکس-۹ در بسیاری از مطالعات کشت سلولی توسط بربرین گزارش شده است (۲۹-۳۷ و ۱۶). فاکتور رونویسی NF-KB نیز عامل پیش‌التهابی مهمی است که در مطالعات مختلف استرس اکسیداتیو نقش مهمی در افزایش بیان و تجمع آن داشته و می‌توان متصور بود عوامل آنتی‌اکسیدان نظیر بربرین در مهار این عامل نقش پررنگی داشته باشند (۳۱ و ۳۰).

در مجموع در مطالعه حاضر، بربرین توانست زمان تأخیر در پاسخ به محرک دردزا در آزمون‌های فارماکولوژیک را افزایش دهد که این موضوع حاکی از آثار ضددردی قدرتمند ماده بربرین (حتی قابل مقایسه با پیروکسیکام) دارد. از یافته‌های این پژوهش و مطالعات دیگر می‌توان نتیجه گرفت که بربرین واجد اثرات ضد درد مرکزی با اثر مستقیم و اثرات ضد درد محیطی با مکانیسم‌های ضدالتهابی بوده و انتظار می‌رود با پژوهش‌های بیشتر و عمیق‌تر و نهایتاً کارآزمایی‌های بالینی امکان استفاده گسترده‌تر از این گیاه به‌عنوان داروی استاندارد فراهم شود.

قدردانی و تشکر

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) به دلیل حمایت مالی جهت انجام این مطالعه در غالب پایان نامه دوره دکتری عمومی داروسازی تشکر و قدردانی می‌شود.

ایران که گیاه زرشک را به‌عنوان گیاه ضد درد و ضدالتهاب معرفی می‌نماید، همخوانی دارد (۱۷ و ۱۰). بیشترین اثرات ضددردی بربرین در دوز ۶ mg/kg مشاهده شد و این نشان از اثرات وابسته به دوز ماده بربرین دارد. همچنین در طول آزمایش و با گذشت زمان از اثرات ماده بربرین کاسته شد که این نشان از نیمه‌عمر کوتاه (۰/۷ ساعت) این ترکیب دارد (۱۸ و ۱۱).

در زمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق، ماده بربرین در دوزهای ۳ و ۶ mg/kg اثرات ضددردی بیشتری در مقایسه با داروی پیروکسیکام با دوز ۱۵ mg/kg ایجاد کرد. بنابراین ماده بربرین با توجه به شروع اثر سریع خود می‌تواند در دردهای حاد به‌عنوان جایگزین مناسبی برای داروی پیروکسیکام باشد (۱۹).

بررسی اثرات ضددردی در دو گروهی که دوز یکسان از داروی پیروکسیکام دریافت کرده بودند اما در یک گروه ماده بربرین هم تزریق شده بود نشان داد که افزودن ماده بربرین می‌تواند اثرات ضددردی داروی پیروکسیکام را افزایش دهد. بنابراین با توجه به اثرات هم‌افزایی مشاهده شده می‌توان از بربرین و پیروکسیکام در دردهای شدیدتر استفاده نمود و پاسخ بهتر و بالاتری نسبت به داروی پیروکسیکام به‌تنهایی دریافت کرد.

تزریق هم‌زمان ماده بربرین در کنار دوز پایین داروی پیروکسیکام سبب ایجاد اثرات ضددردی معادل در مقایسه با تزریق دوز بالای داروی پیروکسیکام به‌تنهایی شد. از این رو می‌توان با استفاده از ماده بربرین به همراه دوز کمتر داروی پیروکسیکام یا سایر داروهای ضد درد شبیه به پیروکسیکام، همان اثرات ضددردی ناشی از دوز بالای این ترکیبات را مشاهده کرد. با این تفاوت که دوز مصرفی داروهای شیمیایی کاسته شده است و در نتیجه از عوارض زیاد ناشی از داروهای شیمیایی جلوگیری می‌شود. متأسفانه آمار بالایی از خونریزی گوارشی بصورت وابسته به دوز ناشی از مصرف پیروکسیکام و دیگر داروهای هم خانواده با آن در بیماران مصرف کننده گزارش شده است (۲۰).

علی‌رغم خواص زیستی فراوان بربرین مکانیسم عمل این اثرات به‌طور کامل شناخته شده نیست و بسیاری از آنها ممکن است به علت اثرات آنتی‌هیستامینی یا آنتی‌کولینرژیکی بربرین باشد (۲۳-۲۱). این افزایش مشخص در آستانه درد به‌وسیله بربرین در این تحقیق نشان از درگیربودن مسیرهای مختلف درد نخاعی و فوق نخاعی دارد. درد به‌صورت مرکزی توسط کمپلکس‌های مختلف نورونی همچون

منابع

1. Yurt KK, Kaplan S. As a painkiller: a review of pre- and postnatal non-steroidal anti-inflammatory drug exposure effects on the nervous systems. *Inflammopharmacology*. 2018;26(1):15-28.

2. Montastruc JL, Bondon-Guitton E, Abadie D, Lacroix I, Berreni A, Pugnet G, Durrieu G, Sailler L, Giroud JP, Damase-Michel C, Montastruc F. Pharmacovigilance, risks and adverse effects of self-medication. *Therapie*. 2016;71(2):257-62.

3. Lippmann C, Kringel D, Ultsch A, Lötsch J. Computational functional genomics-based approaches in analgesic drug discovery and repurposing. *Pharmacogenomics*. 2018;19(9):783-797.
4. Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, Pommergaard HC, Nikolajsen L, Rosenberg J, Hansen MS, Hamunen K, Kjer JJ, Dahl JB; Scandinavian Postoperative Pain Alliance (ScaPalli). Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(10):1182-98.
5. Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence. *Clin J Pain*. 2008;24(6):469-78.
6. Saad B, Azaizah H, Said O. Tradition and perspectives of arab herbal medicine: a review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2005;2(4):475-9.
7. Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. Berberis Vulgaris and Berberine: An Update Review. *Phytother Res*. 2016;30(11):1745-1764.
8. Villinski J, Dumas E, Chai HB, Pezzuto J, Angerhofer C, Gafner S. Antibacterial activity and alkaloid content of *Berberis thunbergii*, *Berberis vulgaris* and *Hydrastis canadensis*. *Pharmaceutical Biology*. 2003;41(8):551-7.
9. Singh IP, Mahajan S. Berberine and its derivatives: a patent review (2009 - 2012). *Expert Opin Ther Pat*. 2013;23(2):215-31.
۱۰. عیسی، دکتر اکرم، جولایی، زرین قلم، دکتر جلال، رضا زاده، دکتر شمسعلی. اثر ضد دردی عصاره متانولی میوه گیاه زرشک (*Berberis vulgaris* L.) در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر بالغ نژاد NMRI. شناخت و کاربرد گیاهان دارویی. ۲۰۰۹؛ ۴ (پیاپی ۴ بهار ۱۳۸۸): ۶۱-۶۶.
11. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004. PubChem Compound Summary for CID 2353, Berberine; [cited 2020 Oct. 17]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Berberine>.
12. Saganuwan SA, Orinya OA. Toxicological Effects of Piroxicam in Monogastric Animals. *J Exp Neurosci*. 2016;10:121-128.
13. Bannon AW, Malmberg AB. Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Curr Protoc Neurosci*. 2007;Chapter 8:Unit 8.9.
14. Silva JR, Silva ML, Prado WA. Analgesia induced by 2- or 100-Hz electroacupuncture in the rat tail-flick test depends on the activation of different descending pain inhibitory mechanisms. *J Pain*. 2011;12(1):51-60.
15. Menéndez L, Lastra A, Hidalgo A, Baamonde A. Unilateral hot plate test: a simple and sensitive method for detecting central and peripheral hyperalgesia in mice. *J Neurosci Methods*. 2002;113(1):91-7.
16. Hashemzaei M, Rezaee R. A review on pain-relieving activity of berberine. *Phytother Res*. 2021;35(6):2846-2853.
17. Khorasani A. *Treasure of pharmacy*. Tehran: Islamic Revolution Edu Pub. 1991.
18. Ye M, Fu S, Pi R, He F. Neuropharmacological and pharmacokinetic properties of berberine: a review of recent research. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61(7):831-7.
19. Hobbs DC. Piroxicam pharmacokinetics: recent clinical results relating kinetics and plasma levels to age, sex, and adverse effects. *Am J Med*. 1986;81(5B):22-8.
20. Giercksky KE. Piroxicam and gastrointestinal bleeding. *Am J Med*. 1986;81(5B):2-5.
21. Fu S, Ni S, Wang D, Fu M, Hong T. Berberine suppresses mast cell-mediated allergic responses via regulating FcεRI-mediated and MAPK signaling. *Int Immunopharmacol*. 2019;71:1-6.
22. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet*. 1999;353(9164):1610-5.
23. Ramachandran V, Khan I, Sugumar S, Sundaram V. Antioxidant, Anti-inflammatory and Anticholinergic action of berberine attenuates diabetic encephalopathy: Behavioral and Biochemical evidences. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020;13(10):4550-6.
24. Hu Y, Ehli EA, Hudziak JJ, Davies GE. Berberine and evodiamine influence serotonin transporter (5-HTT) expression via the 5-HTT-linked polymorphic region. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(5):372-8.
25. Zhang HQ, Wang HD, Lu DX, Qi RB, Wang YP, Yan YX, Fu YM. Berberine inhibits cytosolic phospholipase A2 and protects against LPS-induced lung injury and lethality independent of the alpha2-adrenergic receptor in mice. *Shock*. 2008;29(5):617-22.
26. Kuo CL, Chi CW, Liu TY. The anti-inflammatory potential of berberine in vitro and in vivo. *Cancer Lett*. 2004;203(2):127-37.
27. Yang GL, Li Z, Wang JM. Effect of berberine derivative HB-13 on IFN-γ secretion in cultured HaCaT cells. *Journal of Practical Dermatology*. 2012.
28. Li X, He P, Hou Y, Chen S, Xiao Z, Zhan J, Luo D, Gu M, Lin D. Berberine inhibits the interleukin-1 beta-induced inflammatory response via MAPK downregulation in rat articular chondrocytes. *Drug Dev Res*. 2019;80(5):637-645.
29. Kim S, Kim Y, Kim JE, Cho KH, Chung JH. Berberine inhibits TPA-induced MMP-9 and IL-6 expression in normal human keratinocytes. *Phytomedicine*. 2008;15(5):340-7.
30. He XF, Zhang L, Zhang CH, Zhao CR, Li H, Zhang LF, Tian GF, Guo MF, Dai Z, Sui FG. Berberine alleviates oxidative stress in rats with osteoporosis through receptor activator of NF-κB/receptor activator of NF-κB ligand/osteoprotegerin (RANK/RANKL/OPG) pathway. *Bosn J Basic Med Sci*. 2017;17(4):295-301.
31. He W, Wang C, Chen Y, He Y, Cai Z. Berberine attenuates cognitive impairment and ameliorates tau hyperphosphorylation by limiting the self-perpetuating pathogenic cycle between NF-κB signaling, oxidative stress and neuroinflammation. *Pharmacol Rep*. 2017;69(6):1341-1348.