

اثرات ضد دردی و ضد التهابی کورکومین در موش سفید کوچک

معصومه کاوسی (GP)^۱، سهراب کاظمی (PhD)^۲، ماریا هاشمی (MSc)^۳، علی اکبر مقدم نیا (PharmD, PhD)^{۴*}

۱- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۵/۳/۳۱، اصلاح: ۹۵/۷/۶، پذیرش: ۹۵/۸/۱۷

خلاصه

سابقه و هدف: کورکومین ماده اصلی زردچوبه است که در طب سنتی گاهی به عنوان مسکن استفاده شده است. این مطالعه به منظور مکانیسم اثرات ضد دردی و ضد التهابی احتمالی کورکومین را به دو روش Hot-plate و فرمالین تست در موش های سفید کوچک آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه تجربی بر روی موش های سفید کوچک در محدوده وزنی ۲۰ تا ۲۵ گرم انجام شد. آزمایشات در دو بخش بررسی اثرات ضد دردی با به کار گیری روش صفحه داغ (Hot-plate) با کورکومین در دوز های ۳۰، ۲۰۰، ۱۰۰ mg/kg و بررسی آثار ضد دردی به همراه ضد التهابی احتمالی با استفاده از تست فرمالین با ۲۰ سر موش سفید با کورکومین در دوز های ۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg انجام شدند. سپس داده های به دست آمده مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: داده های گروه کورکومین به تنهایی در زمان تحمل حیوان روی صفحه داغ، تفاوت معنی داری با گروه سالیین نشان ندادند. در حالی که کورکومین در دوز های ۳۰، ۲۰۰، ۱۰۰ mg/kg به همراه مرفین (۲۰ mg/kg) در زمان ۴۵ و ۶۰ دقیقه به ترتیب با میانگین و انحراف معیار ۲۲/۷±۹/۸، ۲۵/۷±۱۱/۲ و ۳۱/۱±۹/۴ و ۲۲/۲±۸/۸، ۲۵/۳±۹/۷ و ۲۹/۱±۱۰/۷ ثانیه سبب افزایش قابل توجه و معنی داری در زمان تحمل حیوانات نسبت به گروه کنترل (۱۹/۰±۹/۴۷) شدند ($p<0/05$). در تست فرمالین، کورکومین به تنهایی توانست اثرات قابل توجهی در کاهش آثار دردناک تزریق فرمالین ایجاد نماید. مقادیر به دست آمده برای تست فرمالین در زمان ۵ دقیقه برای هر یک از دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg کورکومین معنی دار بودند ($p<0/05$).

نتیجه گیری: با توجه به یافته های این تحقیق اثرات ضد دردی و ضد التهابی کورکومین در تست های هات پلیت و فرمالین وابسته به دوز می باشد.

واژه های کلیدی: کورکومین، ضد درد، ضد التهابی، تست فرمالین، مرفین، نالوکسان

مقدمه

استفاده از طب گیاهی به عنوان قدیمی ترین شکل درمان، برای تسکین درد و التهاب از دیرباز مورد توجه بود. زردچوبه گیاهی است از خانواده زنجبیل و رنگ زرد یا خاکستری مایل به قهوه ای دارد. این گیاه دارای خواص درمانی برای بعضی از بیماریها و مشکلات مثل پشت درد، سینه درد، اسهال، اسهال خونی و یرقان میباشد (۱، ۲). رنگ زرد گیاه مربوط به ماده موثره اصلی آن کورکومین است که گفته می شود اثر ضد التهابی آن در درمان التهاب حاد بیشتر از داروهای استروئیدی است (۳). کورکومین درد را از طریق مکانیسم های مشابه با داروهای مهارکننده التهاب متوقف میکند (۴). کورکومین میتواند خشکی صبحگاهی مفاصل را بهبود بخشد و درد را کاهش دهد. همچنین حدود ۴۶ تا ۶۹ درصد باعث وقفه در فرآیند التهاب در بدن و در آزمایشگاه شود (۵). این ماده دارای خواص درمانی برای بیماری التهابی روده، کولیت، پانکراتیت، استئوآرتریت و آرتریت روماتوئید میباشد (۶). کورکومین ماده ای نامحلول در آب است و فقط در مقادیر بسیار کم و به سختی در آب حل میشود. اما در اسید معده کاملاً پایدار است. کورکومین پس از جذب، به وسیله کبد متابولیزه می شود و مقدار اضافی آن از طریق مدفوع دفع میشود. بنابراین میزان جذب محدودی دارد و برای اثرات بیشتر باید دوز مصرفی را

افزایش داد (۷). در فرآیند التهاب، آنزیمهای لیپوآکسیژناز، فسفولیپاز، سیکلواکسیژناز، کلاژنازها، هیالورنیدازها و پروتئین کیناز (۸) و موادی مانند لوکوترینها، ترومبوسانها، پروستاگلاندینها، نیتریک اکساید، اینترلوکینها (IL1، IL2، IL6، IL8، IL12) و TNF دخالت دارند مطالعات نشان دادند که کورکومین با مهار عوامل این مسیر دارای خاصیت ضدالتهابی است (۹). همچنین کورکومین با اثر بر ایزومرهای L و D فیل آلانین میتواند عملکرد سیستم عصبی را بهبود بخشد و باعث مهار انتقال درد و سرکوب آن مسیرها شود (۱۰). فیل آلانین آمینواسیدی است که دارای دو فرم L و D است فرم D فیل آلانین از تجزیه انکفالینها (یک انتقال دهنده عصبی که پیام درد را سرکوب میکند) جلوگیری کرده و باعث بهبود وضعیت عمومی بیمار، کاهش خستگی و بی حوصلگی میشود (۱۱). این ماده از درد ناگهانی عضله که ممکن است در ورزش یا عوامل دیگر به وجود آید، جلوگیری میکند. فرم L- فیل آلانین به تیروزین تبدیل شده که در این مسیر واسطه های شیمیایی مغزی مانند ایپی نفرین و دوپامین آزاد میشوند که در واقع کاهنده درد هستند (۱۲). مصرف مستمر زردچوبه میتواند موجب تحریک دستگاه گوارش شود و در فرد حساس، ممکن است موجب

این مقاله حاصل پایان نامه معصومه کاوسی دانشجوی رشته پزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۴۴۱۰۲۴ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

*مسئول مقاله: دکتر علی اکبر مقدم نیا

آدرس: بابل، خیابان گنج افروز، دانشگاه علوم پزشکی، گروه فارماکولوژی. تلفن: ۰۱۱-۳۲۱۹۵۹۶

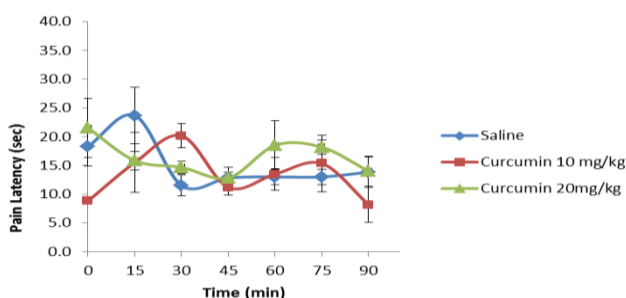
E-mail: moghadamnia@yahoo.com

دادن، لیسیدن یا گاز گرفتن پای تزریق شده، می‌شود. این زمانها هر ۵ دقیقه اندازه‌گیری شده و مقدار عددی آن معرف میزان درد ایجاد شده پس از تزریق فرمالین به کف پای حیوان به حساب می‌آید (۱۴).

تحلیل آماری: پس از انجام آزمایش‌ها و جمع آوری داده‌ها، با استفاده از آزمونهای ANOVA repeated measures, Kruskalwalis, $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

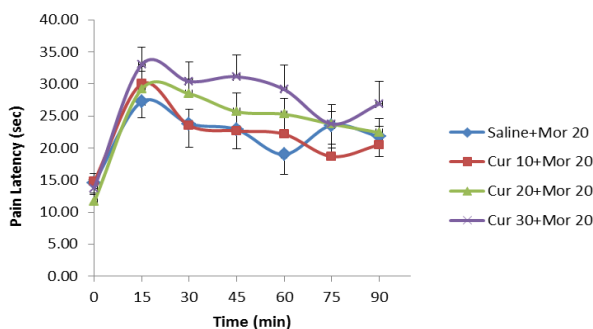
یافته‌ها

الف) تست Hot-plate: یافته‌ها نشان داد که کورکومین به تنهایی نمی‌تواند اثر قابل توجهی در تحمل حیوان روی صفحه داغ اعمال نماید. در گروهی که به تنهایی از کورکومین استفاده شد، در مقایسه با سالین در هیچ یک از دوزهای کورکومین و در هیچ مقطع زمانی، تفاوت معنی داری در تحمل حیوان به درد دیده نشد (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه میانگین زمانهای تحمل درد پس از قرارگیری بر صفحه داغ در دو گروه سالین و کورکومین در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها

۲- یافته‌های کورکومین و مرفین: در گروه اول که داده‌های مربوط به گروه سالین به همراه مرفین است، نسبت به زمان‌های تست پیشرفت زیادی نداشته است. گروه‌های دیگر که دوزهای مختلف کورکومین به همراه مرفین می‌بلشند، اثرات قابل توجهی نشان داده‌اند. به طوری که کورکومین اثرات مرفین را به طور قابل ملاحظه‌ای تقویت کرده است. چرا که مرفین به تنهایی در دوز ۲۰ mg/kg می‌تواند اثر قابل توجهی نسبت به سالین و کورکومین در دوز ۴۰ mg/kg به همراه مرفین داشته باشد. دوز ۳۰ mg/kg کورکومین خصوصاً در دقیقه پانزدهم



نمودار ۲. مقایسه میانگین زمانهای تحمل درد پس از قرارگیری بر صفحه ی داغ در دو گروه سالین و کورکومین در دوزهای ۱۰ و ۳۰، ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها به همراه مرفین

بروز بثورات جلدی و سوزش سر دل شود (۱۳). با توجه به مطالعات مختلف در مورد اثرات متنوع کورکومین و اینکه احتمال اثر بخشی آن در سیستم‌های درد و التهاب وجود دارد، این مطالعه طراحی شده است تا اثرات ضددردی و ضد التهابی احتمالی آن را در موشهای سفید کوچک آزمایشگاهی بررسی کند.

مواد و روش‌ها

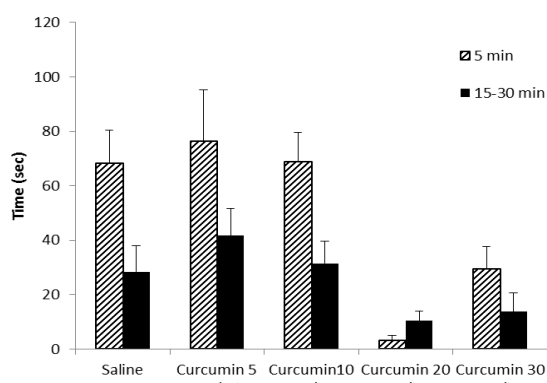
حیوانات آزمایشگاهی و شرایط نگهداری: موش‌های سفید آزمایشگاهی به وزن تقریبی ۱۸-۲۴ گرم، قبل از انجام آزمایش حیوانات در محیطی آرام و دور از استرس (۱۲ ساعت نورو ۱۲ ساعت تاریکی) و در قفس‌های جداگانه با دسترسی آسان به آب و غذا نگه داری شدند. دمای آزمایشگاه در طی آزمایش‌ها در حدود 23 ± 2 درجه سانتی گراد ثابت نگه داشته شد.

مواد: کورکومین، اتانل (۹۵٪)، Tween80، اتیل استات (مرک، آلمان) و مرفین (به صورت پودر ساخت تولید دارو، ایران) و فرمالین ۰/۶ درصد استفاده شدند.

روش کار: آزمایش‌های سری: Hot-plate در این آزمایشات ۷ سری ۶ تایی موش سفید کوچک به وزن یاد شده انتخاب و به دو دسته تقسیم شدند. در دسته اول ۳ گروه ۶ تایی، موش انتخاب و دوزهای ۲۰ mg/kg و ۱۰ کورکومین و ۱۰ ml/kg سالین تزریق گردید. جهت حل کردن کورکومین نیز از توئین ۸۰، ۱۰ درصد محلول در نرمال سالین استفاده شد. در دسته دوم ۵ گروه، از موشها با دوزهای ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ mg/kg کورکومین به همراه ۲۰ mg/kg مرفین (۵ دقیقه بعد از کورکومین) تزریق شدند و سالین به عنوان گروه کنترل تزریق گردید. تزریق مرفین به صورت زیر جلدی و سایر مواد از طریق داخل صفاقی صورت گرفت. در هر گروه حداقل ۶ سر موش استفاده گردید.

ابتدا تحمل پایه هر حیوان اندازه گیری شد. درجه حرارت مورد استفاده در دستگاه Hot-plate ۵۵ درجه سانتی گراد در نظر گرفته شد. زمان شروع (صفر) مشخص شد و به محض شروع لیسیدن دست‌ها یا تغییر خاص در قدم گذاری موشها بر سطح صفحه داغ، میزان تحمل پایه حیوان ثبت گردید. پس از آن برحسب گروه‌های تزریق، سالین و دارو تزریق شدند. سپس ۱۵ دقیقه بعد از تزریق و به دنبال آن ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۷۵، ۹۰ دقیقه بعد، میزان تحمل آنها سنجیده و با میزان تحمل پایه مقایسه گردید. حداکثر زمان (cut-off time) برای ماندن در صفحه داغ و سطح تحمل موشها، ۴۰ ثانیه تعیین گردید.

آزمایش‌های سری فرمالین: در این آزمایش از ۵ گروه شامل چهار گروه دریافت کننده کورکومین دوزهای ۵ و ۱۰ و ۲۰ و ۳۰ mg/kg و گروه کنترل سالین با دوز ۱۰ ml/kg موش استفاده شد. تزریق دارو در تست فرمالین، ۱۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین انجام گردید. در این تست موش‌ها بعد از تزریق دارو به مدت ۱۵ دقیقه روی سطح بلندی در زیر قیف نگه داشته شدند. بعد از ۱۵ دقیقه، حیوان را از زیر قیف بیرون آورده و در حدود ۲۰-۱۵ میکرولیتر فرمالین (۰/۶ درصد)، به صورت زیر جلدی روی پای راست یا چپ حیوان (در هر سری یکسان) تزریق گردید. در این مرحله حیوان را زیر قیف قرار داده (به مدت ۳۰ دقیقه)، سپس پاسخ در برابر درد در محدوده زمانی ۳۰ دقیقه (هر ۵ دقیقه) برحسب ثانیه، ثبت گردید. تست فرمالین، یکی از تست‌های استاندارد در مورد اندازه‌گیری پاسخ در برابر درد است. درد عبارت است از مجموعه زمان‌هایی (برحسب ثانیه) که صرف تکان



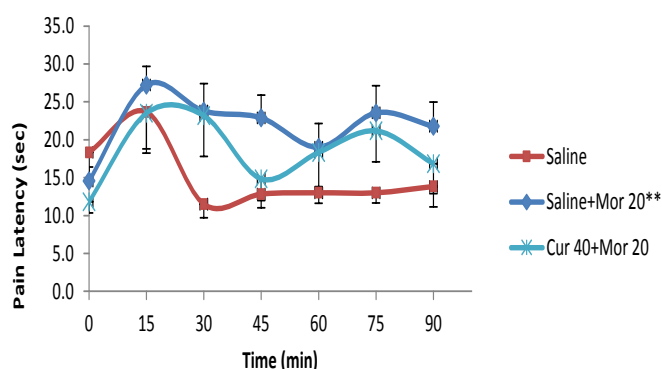
نمودار ۴. مقایسه میانگین زمانهای بروز درد حاد و مزمن (ثانیه) در مقابل فرمالین تزریق شده بر حسب ثانیه در موش های سوری در دو گروه سالین و کورکومین در دوزهای ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن موش ها در محدوده زمانی پس از تزریق فرمالین

بحث و نتیجه گیری

با توجه به یافته های این تحقیق در روش Hot-plate کورکومین به تنهایی علی رغم افزایش ظاهری در تحمل حیوان در روی صفحه داغ، برتری معنی داری نسبت به گروه سالین نشان نداد. در حالی که کورکومین (در تمامی دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰) به همراه مرفین (۲۰ mg/kg) سبب افزایش قابل توجه و معنی داری در زمان تحمل حیوانات نسبت به گروه سالین به همراه مرفین شد. علاوه بر این نسبت به گروه کورکومین ۴۰ mg/kg به همراه مرفین نیز افزایش قابل ملاحظه ای ایجاد کرده است و این مطلب نشان دهنده این است که کورکومین دارای اثر دوگانه است به گونه ای که تا دوزهای خاصی دارای اثر ضد درد است و در دوزهای بالا اثر ضد درد مرفین کاهش می یابد. این یافته با یافته مطالعه قبلی سازگار است (۱۵).

احتمالا کورکومین در دوزهای بالا با سرکوب مسیر های انتقال درد، سبب بهبود عملکرد مرفین می شود. تاثیر دوزهای مختلف نیز قابل توجه است. به طوری که افزایش دوز کورکومین تا محدوده خاصی می تواند اثرات تقویتی مرفین را افزایش دهد. لذا میتوان گفت که اثر افزایشی کورکومین باید به صورت کنترل شده صورت گیرد. جستجو در مکانیسم اثرات این ماده نشان می دهد که کورکومین قادر است احساس درد را کاهش دهد (۱۶). اما قادر نیست آنرا به طور کامل حذف نماید و به همین دلیل تنها قادر است اثرات مرفین را تقویت نماید. در واقع بسیاری از این اثرات ناشی از واسطه های شیمیایی ضد دردی مانند سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین می باشد که کورکومین می تواند آزاد سازی آنها را افزایش داده و درد را کاهش دهد. در واقع کورکومین با افزایش تعداد پایانه های پیش سیناپسی مربوط به این نوروترنسمیتر و افزایش زمان باز بودن این پایانه ها باعث افزایش سطح واسطه های شیمیایی مربوطه می گردد (۱۷). کورکومین باعث افزایش سطح ۵-هیدروکسی تریپتوفان (پیش ساز سروتونین) می شود و حساسیت سلول های پس سیناپسی را نسبت به این ماده افزایش داده و سبب بالا رفتن سطح سروتونین می شود (۱۸). کورکومین با مهار آنزیم مونو آمین اکسیداز A, B (آنزیم های تجزیه کننده دوپامین و سروتونین در فضای سیناپسی) میزان ماندگاری این نوروترنسمیترها و اثرات حاصل از آنها را افزایش می دهد (۱۹).

کورکومین در دوز ۴۰ mg/kg به همراه مرفین، اثرش کمتر از مرفین تنها شده و اثر ضد دردی آن کاهش یافته است (نمودار ۳). کورکومین در تمامی دوزهای مورد استفاده تفاوت معنی داری با نتایج سالین نشان داده است (در زمان ۴۵ دقیقه اختلاف با $p=0/025$ و در زمان ۶۰ دقیقه اختلاف با $p=0/041$). همچنین در زمان ۴۵ دقیقه بین گروه کورکومین ۳۰ به همراه مرفین و کورکومین ۲۰ به همراه مرفین اختلاف معنی دار مشاهده شد ($p=0/019$). نکته قابل توجه اینکه، با افزایش دوز کورکومین اثرات آن در مقایسه با دوزهای کمتر، به صورت ترکیبی با مرفین کمتر می گردد (نمودار ۳). مقایسه داخل گروهی نشان داد که اختلاف داخل گروهی در همه زمانها معنی دار است ($p<0/001$). در حالی که گروه سالین را در نظر بگیریم اختلاف بین گروهی با $p=0/017$ معنی دار خواهد بود.



نمودار ۳. مقایسه میانگین زمانهای تحمل درد پس از قرار گیری بر صفحه داغ در موش های سوری در سه گروه سالین، سالین - مرفین (۲۰ میلی گرم بر کیلو گرم) و کورکومین (۴۰ میلی گرم بر کیلو گرم) وزن بدن موش ها

ب) تست Formalin: یافته های این آزمون نشان می دهد که کورکومین به تنهایی توانست اثر قابل توجهی در کاهش آثار التهاب فرمالین در حیوان ایجاد نماید. به غیر از اثر کورکومین آن هم در دوز ۲۰ mg/kg، بقیه دوزها در زمان ۵-، که نشان می دهد حساسیت به درد پس از تزریق فرمالین بیشتر می شود، در بقیه موارد اثرات قابل توجهی از کورکومین در دوزهای مختلف در افزایش زمان تحمل به اثرات تحریک کننده فرمالین مشهود است. به عبارت دیگر حتی کورکومین توانسته است بدون حضور مرفین سبب کاهش زمان پاسخ دهی به محرک دردزای فرمالین در حیوانات گردد. علی رغم گذشت حدود ۳۰ دقیقه از شروع تست، حیوانات هنوز حساس و واکنش دهنده به محرک اولیه فرمالین هستند. به عبارت دیگر اثرات فرمالین در فاز دوم درد شروع می شود که دوزهای مختلف کورکومین در این مورد با هم قابل مقایسه هستند که نشان دهنده موثر بودن کورکومین به تنهایی است. تفاوت بین سالین و کورکومین ۲۰ mg/kg در زمان ۵ دقیقه ($p<0/001$)، کورکومین ۵ mg/kg و کورکومین ۲۰ mg/kg ($p<0/001$) و بین کورکومین ۱۰ mg/kg و کورکومین ۲۰ mg/kg در زمان ۵ دقیقه ($p=0/008$) معنی دار بود. اما تفاوت بین گروهها فقط در زمان ۵ دقیقه معنی دار به دست آمد ($p<0/05$). در واقع در کوتاه مدت کورکومین اثر ضد درد دارد ولی در دراز مدت اثر ضد التهابی معنی داری ندارد هر چند اثر آن قابل ملاحظه است.

کاپا B (NF- κ B) انجام می شود. در واقع این فاکتور با کاهش بیان سیکلواکسیژناز ۲ و نیتریک اکساید فرآیند التهاب را مهار می کند (۲۳). کورکومین هم چنین متابولیسم اسید آرشیدونیک را که منجر به تولید لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز می شود، مهار می کند (۲۴).

اثرات کورکومین در مورد تست فرمالین نیز وابسته به دوز بود. با توجه به نتایج ضد دردی، می توان نتیجه گیری نمود که کورکومین از طریق مرکزی عمل نموده و اثرات آن روی سیستم اویپوئیدی به صورت تقویت اثرات اویپوئیدها ظاهر می شود. همچنین اثرات آن وابسته به دوز بوده و با آنتاگونیست های اویپوئیدی حذف می گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل جهت حمایت مالی و همچنین از آقای اردشیری متصدی آزمایشگاه بدلیل همکاری در این تحقیق تشکر و قدر دانی می گردد.

کورکومین سطح نورآدرنالین را در لوب فرونتال و بخش هیپوکامپ مغز افزایش می دهد و در کاهش درد موثر واقع می شود (۱۳). این ماده می تواند بر روی مواضعی از بدن که دردناک هستند مفید واقع شود. مطالعات مختلف نشان می دهند که کورکومین قادر است روی گیرنده های اویپوئیدی اثر گذارد و اثرات آن بر روی درد و تسکین دردهای سطحی با واسطه سیستم اویپوئیدی می باشد (۲۰). اما یافته های مربوط به تست فرمالین جالب توجه می باشد. به طوری که کورکومین حتی به تنهایی توانست اثر قابل توجهی در کاهش التهاب ناشی از فرمالین در حیوان ایجاد نماید. به خصوص در زمان ۳۰-۱۵ دقیقه این اثر مشهودتر است. مشخص شده است که کورکومین باعث مهار واسطه های شیمیایی التهاب مانند سیکلواکسیژناز ۲ می شود. سیکلواکسیژناز ۲ باعث سنتز پروستاگلاندین ها شده (واسطه التهاب و تب زا) و کورکومین با مهار این مسیر روند التهاب را کاهش می دهد (۲۱). PKC (protein kinase C) ماده ای است که باعث افزایش بیان سیکلواکسیژناز ۲ می شود. کورکومین با مهار PKC مانع از بیان سیکلواکسیژناز ۲ شده و روند التهاب را کاهش می دهد (۲۲). مهار سیکلواکسیژناز ۲ و نیتریک اکساید به وسیله کورکومین با عمل فاکتور هسته ای

Investigation on the Analgesic and Anti-inflammatory Effects of Curcumin in Mice

M. Kavousi (GP)¹, S. Kazemi (PhD)², M. Hashemi (MSc)², A.A. Moghadamnia (PharmD, PhD)^{*2}

1.Faculty of Medicine, Babol University of Medical Science, Babol, I.R.Iran

2.Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 18(11); Nov 2016; PP: 50-6

Received: Aug 21th 2016, Revised: Sep 27th 2016, Accepted: Nov 7th 2016.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Curcumin is the main ingredient of turmeric which has been used in traditional medicine for pain relief. This study was done to investigate the mechanism of possible analgesic and anti-inflammatory effect of curcumin using hot-plate and formalin method on mice.

METHODS: This experimental study was done on 86 mice weighing 18 to 24 g were used. Two approaches including analgesic effects of curcumin at a dose of 10, 20 and 30 mg/kg using Hot-plate method and analgesic with probable anti-inflammatory effects of curcumin at a dose of 5, 10 and 20 mg/kg using formalin test were examined. The data gathered from the experiments was analyzed using statistical methods.

FINDINGS: Curcumin alone on the hot-plate, showed no significant difference in mice latency time compared to saline group. Significant increases in latency time were seen after treatment of curcumin in doses of 10, 20, and 30 mg/kg in combination with morphine (20 mg/kg) at 45 min of hot plate test (22.7 ± 9.8 , 25.7 ± 11.2 and 31.1 ± 9.4) and 60 min (22.2 ± 8.8 , 25.3 ± 9.7 and 29.1 ± 10.7 , respectively) compared to control group ($p < 0.05$). There was a significant difference between curcumin in combination with morphine and saline with morphine ($p = 0.025$ and 0.041 , respectively). In formalin test, curcumin alone had a considerable effect in reducing the pain following formalin injection. The formalin test latency at 5 min in curcumin groups (5, 10 and 20 mg/kg) was significant ($p < 0.05$).

CONCLUSION: According to the results, it can be proposed that curcumin acts centrally and its effects on opioid system appear to facilitate the opioids effects. Its effect is dose dependent and can be blocked with naloxone.

KEY WORDS: Curcumin, Analgesic, Anti-inflammatory, Formalin test, Hot-plate, Morphine, Naloxone.

Please cite this article as follows:

Kavousi M, Kazemi S, Hashemi M, Moghadamnia AA. Investigation on the Analgesic and Anti-inflammatory Effects of Curcumin in Mice. J Babol Univ Med Sci. 2016; 18(11):50-6.

*Corresponding author: A.A. Moghadamnia(PharmD, MD)

Address: Department of Pharmacology, Babol University of Medical Sciences, Ganj Afroz Ave., Babol, I.R.Iran

Tel: +98 11 32199596

E-mail: moghadamnia@yahoo.com

References

- 1.Kolev TM, Velcheva EA, Stamboliyska BA, Michael S. DFT and Experimental Studies of the Structure and Vibrational Spectra of Curcumin. International Journal of Quantum Chemistry. 2004;102:1069 –79
- 2.Rezaei S, Najafpour GD, Mohammadi M, Moghadamnia AA, Kazemi S, Bengmark S. Formic Acid and Microwave Assisted Extraction of Curcumin from Turmeric (*Curcuma longa* L.). International Journal of Engineering. 2016;29:145-51.
- 3.Huang MT, Lysz T, Ferraro T, Abidi TF, Laskin JD, Conney AH. Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipoxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis. Cancer research. 1991;51(3):813-9.
- 4.Kulkarni AP, Ghebremariam YT, Kotwal GJ. Curcumin inhibits the classical and the alternate pathways of complement activation. Annals of the New York Academy of Sciences. 2005;1056:100-12.
- 5.Chandra D, Gupta SS. Anti-inflammatory and anti-arthritis activity of volatile oil of *Curcuma longa* (Haldi). The Indian journal of medical research. 1972;60(1):138-42.
- 6.Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. Digestive diseases and sciences. 2005;50(11):2191-3.
- 7.Wang YJ, Pan MH, Cheng AL, Lin LI, Ho YS, Hsieh CY, et al. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 1997;15(12):1867-76.
- 8.Hong J, Bose M, Ju J, Ryu JH, Chen X, Sang S, et al. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. Carcinogenesis. 2004;25(9):1671-9.
- 9.Cho JW, Lee KS, Kim CW. Curcumin attenuates the expression of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha as well as cyclin E in TNF-alpha-treated HaCaT cells; NF-kappaB and MAPKs as potential upstream targets. International journal of molecular medicine. 2007;19(3):469-74.
- 10.Brouet I, Ohshima H. Curcumin, an anti-tumour promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. Biochemical and biophysical research communications. 1995;206(2):533-40.
- 11.Puglisi-Allegra S, Cestari V, Cabib S, Castellano C. Strain-dependent effects of post-training cocaine or nomifensine on memory storage involve both D1 and D2 dopamine receptors. Psychopharmacology. 1994;115(1-2):157-62.
- 12.Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic. 2009;14(2):141-53.
- 13.Kulkarni SK, Bhutani MK, Bishnoi M. Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system. Psychopharmacology. 2008;201(3):435-42.
- 14.Moghadamnia AA, Hosseini-Motlagh L, Jandaghi-Jafari M. Analgesia effect of piperine, a comparative study using formalin test vs. hotplate,. J Golestan Univ Med Sci. 2004;6(13): 8-16.
- 15.Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (*Zingiber officinale*) and rheumatic disorders. Medical hypotheses. 1989;29(1):25-8.
- 16.von Zastrow M. A cell biologist's perspective on physiological adaptation to opiate drugs. Neuropharmacology. 2004;47 Suppl 1:286-92.
- 17.Matsushita Y, Ueda H. Curcumin blocks chronic morphine analgesic tolerance and brain-derived neurotrophic factor upregulation. Neuroreport. 2009;20(1):63-8.
- 18.Xia X, Cheng G, Pan Y, Xia ZH, Kong LD. Behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of the ethanolic extract from *Curcuma longa* L. in the mouse forced swimming test. Journal of ethnopharmacology. 2007;110(2):356-63.

19. Xu Y, Ku BS, Yao HY, Lin YH, Ma X, Zhang YH, et al. Antidepressant effects of curcumin in the forced swim test and olfactory bulbectomy models of depression in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2005;82(1):200-6.
20. Kim SJ, Son TG, Park HR, Park M, Kim MS, Kim HS, et al. Curcumin stimulates proliferation of embryonic neural progenitor cells and neurogenesis in the adult hippocampus. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283(21):14497-505.
21. Ananthan S. Opioid ligands with mixed mu/delta opioid receptor interactions: an emerging approach to novel analgesics. *The AAPS journal*. 2006;8(1):E118-25.
22. Zhang F, Subbaramaiah K, Altorki N, Dannenberg AJ. Dihydroxy bile acids activate the transcription of cyclooxygenase-2. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(4):2424-8.
23. Liu JY, Lin SJ, Lin JK. Inhibitory effects of curcumin on protein kinase C activity induced by 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate in NIH 3T3 cells. *Carcinogenesis*. 1993;14(5):857-61.
24. Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2006;30(1):45-51.