مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هفدهم، شماره ۲، بهمن ۱۳۹۳، صفحه ۵۶-۵۰

# مقایسه اثر ضد درد ژل رویال با مورفین و آسپیرین در موش صحرایی نر به روش آزمون فرمالین

اردشیر ارضی (PhD)[۱]، غلامرضا هوشمند (PhD)[۱]، مهدی گودرزی (PhD)*[۲]، حسین خادم حقیقیان (PhD)[۳]،
محمدرضا رشیدی نوش آبادی (Pharm D)[۱]

۱- گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
۳- گروه تغذیه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

دریافت: ۹۳/۵/۱۲ ، اصلاح:۹۳/۷/۲ ، پذیرش:۹۳/۹/۵

## خلاصه

**سابقه و هدف:** عوارض جانبی ناشی از مصرف داروهای صناعی ضد درد در کاربرد بالینی و استقبال روزافزون بیماران از طب سنتی و محصولات طبیعی منجر به جلب توجه محققان به بررسی و مطالعه اثرات داروهای ضد درد طبیعی و مقایسه آنها با داروهای سنتتیک و شیمیایی گردیده است. ژل رویال که توسط زنبورهای عسل جهت تغذیه زنبور ملکه تولید می‌شود، از طریق بازدارندگی تولید سیتوکین‌های پیش التهابی به وسیله ماکروفاژهای فعال شده، فعالیت ضد التهابی انجام می دهد. هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه اثر ضد دردی ژل رویال با مورفین و آسپیرین به عنوان ضد دردهای رایج می‌باشد.

**مواد و روشها:** در این مطالعه تجربی، ۳۶ موش صحرایی نر از نژاد ویستار به صورت تصادفی در شش گروه ۶ تایی دسته‌بندی شدند. گروه کنترل منفی نرمال سالین (۵ ml/kg)، دو گروه کنترل مثبت (یک گروه مورفین ۲/۵ mg/kg و دیگری ۳۰۰mg/kg آسپیرین) و ۳ گروه درمانی با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰mg/kg ژل رویال از طریق صفاقی به صورت تک دوز دریافت نمودند. نیم ساعت پس از تزریق داخل صفاقی، ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد از طریق زیر جلدی به کف پنجه پای راست حیوانات تزریق شد و اثر ضد دردی با استفاده از روش فرمالین مورد مطالعه قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج نشانگر این است که ژل رویال اثر ضد درد وابسته به دوز دارد و موثرترین دوز ضد دردی آن ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. نمره درد حاد در گروه‌های نرمال سالین، آسپیرین، مورفین، ژل رویال ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب ۲/۶۱±۰/۰۹، ۱/۵۶±۰/۰۶، ۱/۰۵±۰/۱۴، ۲/۴۰±۰/۰۸، ۱/۶۵±۰/۰۴و ۱/۵۳±۰/۰۵ و نمره درد مزمن به ترتیب ۲/۳۴±۰/۰۹، ۱/۲۸±۰/۱۲، ۰/۳۳±۰/۱۲، ۲/۱۵±۰/۰۷، ۱/۲۱±۰/۰۳و ۱/۱۲±۰/۰۵ بوده است. اثر ضد دردی ژل رویال با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روی درد حاد تقریبا برابر آسپیرین و کمتر از مورفین بود. اثر ضد دردی آن بر روی درد مزمن کمتر از مورفین بود و اختلاف معنی داری با آسپیرین نداشت.

**نتیجه گیری:** با توجه به اثرات بارز و خوب ضد دردی، آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی ژل رویال، تجویز این ماده طبیعی به عنوان یک روش غیر تهاجمی، مناسب و قابل اجرا می‌تواند باعث کاهش و تسکین درد گردد.

**واژه های کلیدی:** ژل رویال، درد، آزمون فرمالین، موش صحرائی.

## مقدمه

درد یک مکانیسم دفاعی بدن است و هنگامی که بافتی دچار آسیب شود بوجود آمده و موجب می‌شود که شخص از خود واکنش نشان داده و عامل مولد درد را از میان بردارد. احساس درد زنگ خطری است که فقط در شرایط خاصی به صدا در می‌آید. مثلا"در زمان وارد شدن تحریک شدید از خارج (دردهای مشهود) و یا زمانیکه اعضای داخلی بدن در شرایط غیرعادی قرار می‌گیرند (۱). جستجو برای یافتن ترکیبات جدید ضد درد از دهه ۱۹۶۰ در دنیا شروع شده و هم اکنون بطور عمده دو دسته از مواد ضد درد یعنی اپیوئیدها و داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مصرف طولانی مدت اوپیوئیدها منجر به القای وابستگی و تحمل می‌شود و یا مصرف داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی ممکن است سبب ناراحتی های دستگاه گوارش نظیر تهوع، اسهال و گهگاهی خونریزی و زخم شود و همچنین واکنش های آلرژیک به ویژه آنژیوادم، برونکواسپاسم و بثورات جلدی، سردرد، سرگیجه، گیجی، اختلالات

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره۹۲S۹۰ دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز می باشد.
* مسئول مقاله: دکتر مهدی گودرزی
آدرس: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، دانشکده داروسازی، گروه فراماکولوژی و سم شناسی. تلفن:۳۳۷۳۸۳۷۸-۰۶۱
E-mail: gmehdi_787@yahoo.com

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.7.2 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.2.50 ]

شنوایی نظیر وزوز گوش از دیگر عوارض مهمی است کـه از ایـن دسـته دارویـی گزارش شده است (۳و۲). به همین دلیل، همواره محققان در پی یـافتن داروهـای جدیدی در زمینه کاهش درد هستند تا عوارض کمتری نسبت به داروهای موجـود داشته باشند. یکی از راه کارهای ممکن جهت دستیابی بـه داروهـای ضـد درد بـا کارایی بالا و آثار محدود کننده کمتر، توجه به گیاهان دارویی و مواد طبیعی اسـت و امروزه یک استراتژی تحقیقـاتی پرثمـر در راه تهیـه داروهـای ضـد درد جدیـد محسوب می شود. مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد که آزمون فرمـالین یـک روش متداول در ارزیابی درد حاد و بخصوص درد مزمن است. فاز حاد درد مربـوط به دردهای غیر التهابی (نوروژنیک) و درد در فـاز مـزمن در اثـر التهـاب ناشـی از تزریق فرمالین است تزریق زیر جلدی فرمالین، دردی دو مرحله‌ای ایجاد مـی‌کنـد که از مشخصه‌های مهم این روش ارزیابی درد است. احتمالا نروترانسمیترهایی از قبیل ماده P، برادی کینین، گلوتامات و سروتونین در ایجاد هر دو نوع درد حـاد و درد مزمن ناشی از فرمالین نقش دارند (۴).

ژل رویال (Royal Jelly) ماده ای لزج، سفید شیری رنگ بـا بـوی تنـد است که توسط زنبورهای عسل کارگر جوان ترشح شـده و لاروهـای کنـدو از آن تغذیـه مـی‌کننـد. ژل رویـال حـاوی ۱۵-۱۲ درصـد پـروتئین، ۱۲-۱۰ درصـد کربوهیدرات، ۷-۳ درصد لیپید، عناصر معدنی و ویتامین‌های گروه B محلـول در آب است (۷-۵). ژل رویال فعالیت آنتی بیوتیکی قوی بر علیه باکتری ها و قارچها دارد (۹و۸). همچنین اثرات آن بر آترواسکلروز، زگیل، زخم پـای دیـابتی و تـرمیم بافت کلاژن به اثبات رسیده است (۱۲-۱۰). ترکیبات حاصل از هیدرولیز آنزیمـی ژل رویال دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بسیار زیادی در مقابل انواع اکسیژن فعال از قبیل رادیکالهای آنیون سوپراکسید و هیدروکسیل می‌باشد (۱۴و۱۳). ژل رویـال از طریق بازدارندگی تولید سیتوکین‌های پیش التهابی به وسیله ماکروفاژهـای فعـال شده، فعالیت ضد التهابی انجام می دهد(۱۵). از آنجائیکه در هـیچ مطالعـه‌ای اثـر ضد دردی ژل رویال در مدل آزمون فرمالین مورد بررسی قرار نگرفته اسـت و بـا توجه به خواص ذکر شده از این ماده، بررسی اثر ضد دردی آن با استفاده از آزمون فرمالین مد نظر می باشد.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، از موش صحرایی نر، نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم استفاده گردید. حیوانات از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز خریداری شدند. حیوانات در قفس‌هایی از جنس پلی کربنات در دمای ۲±۲۰ درجه سانتی گراد در سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. آب لوله‌کشی شهری و غذای فشرده به میزان کافی در اختیار آنها قرار گرفت. در این مطالعه ژل رویال از کندوداران استان اردبیل تهیه و توسط دستگاه Freeze drier به فرم لیوفیلیزه درآورده شد. محصول خشک شده درون ظرف شیشه‌ای تیره رنگ و در هوای خنک و بدون رطوبت نگهداری شد. حیوانات به طور تصادفی در شش گروه ۶تایی دسته‌بندی شدند:

۱- **گروه کنترل منفی:** دریافت کننده سرم فیزیولوژی (۵ ml/kg)،

۲- **گروه کنترل مثبت۱:** دریافت کننده مورفین (۲/۵ mg/kg)(۱۶)،

۳- **گروه کنترل مثبت۲:** دریافت کننده آسپیرین (۳۰۰ mg/kg)(۱۷)،

۴- **گروه درمانی۱:** دریافت کننده ژل رویال (۱۰۰ mg/kg)،

۵- **گروه درمانی۲:** دریافت کننده ژل رویال (۲۰۰ mg/kg)،

۶- **گروه درمانی۳:** دریافت کننده ژل رویال (۴۰۰ mg/kg).

بر اساس پایلوت‌های انجام گرفته قبل از شروع کار و بررسی های دوز- پاسخ به عمل آمده، حداقل دوز لازم از ژل رویال لیوفیلیزه که می‌توانست در برابر درد ناشی از فرمالین پاسخ دهد ۱۰۰ mg/kg محاسبه گردید و دو گروه دیگر درمانی، مضربی از دوز تعیین شده را دریافت نمودند. برای تهیه محلول تزریقی مورفین، آسپیرین و ژل رویال در غلظت‌های مورد نظر از سرم فیزیولوژی به عنوان حلال استفاده شد. نیم ساعت پس از تزریق داخل صفاقی ترکیبات مورد نظر به گروه های مختلف، مقدار ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد از طریق زیر جلدی به کف پنجه پای راست حیوانات تزریق شد و بلافاصله هر یک از موش‌های صحرائی درون محفظه مخصوص با دیواره‌های شفاف قرار گرفته و نمره‌دهی شدند. چنانچه حیوان به راحتی راه می‌رفت و پای تزریق شده به خوبی سنگینی حیوان را تحمل می‌کرد، حیوان فاقد درد بوده و نمره صفر می‌گرفت. چنانچه حیوان کف پای تزریق شده خود را به راحتی روی شیشه‌ای قرار نمی‌داد و همچنین سعی می‌نمود که وزن خود را روی پای تزریق شده قرار ندهد، حیوان دارای درد بوده و نمره ۱ می‌گرفت. چنانچه حیوان کف پای تزریق شده خود را در سطح قرار ندهد و وزن خود را کاملا روی پای سالم خود قرار دهد، نمره ۲ می‌گرفت. چنانچه حیوان پای تزریق شده خود را می‌لیسید یا شدیدا تکان می‌داد و یا گاز می‌گرفت، نمره ۳ می‌گرفت (۱۸).

تعداد این داده‌های کمّی به صورت ۱۲ بلوک ۵ دقیقه‌ای شمارش و بر اساس فرمول نمره درد (Pain score) در هر مقطع زمانی ثبت شد. ثبت داده‌ها تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین ادامه یافت. میانگین نمره درد در هر بلوک طبق فرمول زیر محاسبه شد:

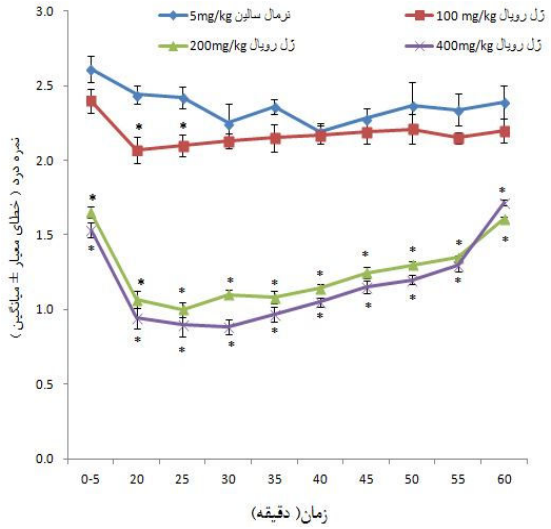
$$\text{Pain score}= 0T_0+1T_1+2T_2+3T_3/300$$

$T_0$، $T_1$، $T_2$ و $T_3$ در میانگین نمره درد، تعداد ۱۵ ثانیه‌هایی است که موش در یک دوره ۵ دقیقه‌ای به ترتیب رفتارهای صفر، ۱، ۲ و ۳ را نشان می‌دهد. در کلیه گروهها زمان صفر تا ۵ دقیقه به عنوان مرحله حاد و زمان ۶۰-۱۶ دقیقه به عنوان مرحله مزمن در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل آماری نتایج بین گروه‌های کنترل و تجربی از آزمون کروسکال- والیس استفاده گردید و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

دوزهای ۲۰۰ و۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ژل رویال در مقایسه با گروه نرمال سالین نمره پاسخ به درد را در فاز اول و دوم درد در آزمون فرمالین بطور معنی‌داری کاهش دادند ($p<۰/۰۵$). نمره درد حاد در گروه‌های نرمال سالین، آسپیرین، مورفین، ژل رویال ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب ۲/۶۱±۰/۰۹، ۱/۵۶±۰/۰۶، ۱/۰۵±۰/۱۴، ۲/۴۰±۰/۰۸، ۱/۶۵±۰/۰۴و ۱/۵۳±۰/۰۵ و نمره درد مزمن به ترتیب ۲/۳۴±۰/۰۹، ۱/۲۸±۰/۱۲، ۰/۳۳±۰/۱۲، ۲/۱۵±۰/۰۷، ۱/۲۱±۰/۰۳و ۱/۱۲±۰/۰۵ بوده است. از آنجاییکه بین اثر دوزهای ۲۰۰ و۴۰۰ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد لذا دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به عنوان بهترین دوز انتخاب گردید (نمودار ۱).

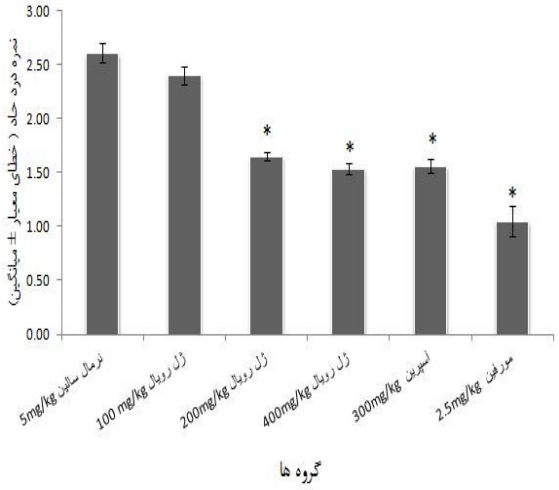
[ DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.7.2 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.2.50 ]




**نمودار ۱. مقایسه اثر ضد درد (فاز اول و دوم درد) تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف ژل رویال با گروه دریافت کننده نرمال سالین**

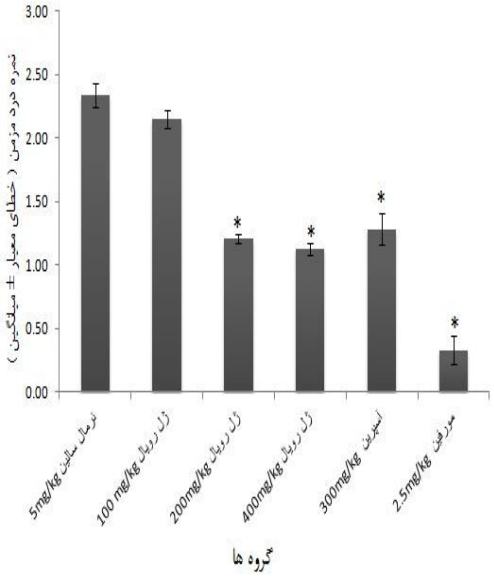
*** تفاوت با گروه دریافت کننده نرمال سالین (p<۰/۰۵)**

نمره پاسخ به درد در گروه دریافت کننده ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ژل رویال در همه زمانها کمتر از گروه نرمال سالین بود ولی تنها در زمانهای ۲۰ و ۲۵ دقیقه این کاهش از نظر آماری معنی داری بود (p<۰/۰۵). دوزهای ۲۰۰ و۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ژل رویال در مقایسه با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بطور معنی‌داری نمره پاسخ به درد را در هر دو فاز اول و دوم درد در آزمون فرمالین کاهش دادند (نمودار ۳و۲). مقایسه اثر ضد درد دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ژل رویال با مورفین و آسپیرین نشان داد که اثر ضد درد ژل در فاز اول درد کمتر از مورفین و تقریبا برابر آسپیرین بود (نمودار ۴). بین اثر ضد دردی گروه دریافت کننده ژل (۲۰۰mg/kg) با گروه دریافت کننده آسپیرین در فاز اول و دوم درد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.



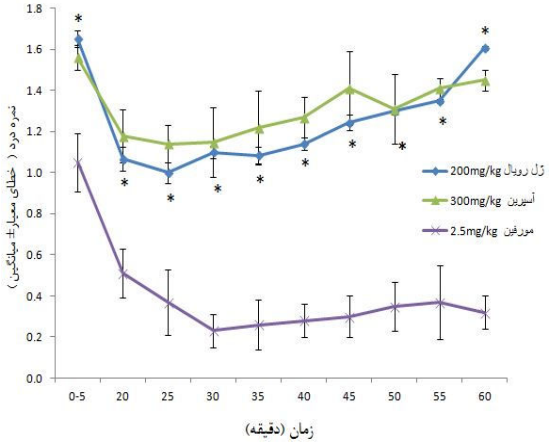

**نمودار ۲. مقایسه اثر ضد درد فاز اول (زمان صفر تا ۵ دقیقه) تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف ژل و گروه‌های کنترل مثبت (مورفین و آسپیرین) با گروه نرمال سالین**

*** تفاوت با گروه دریافت کننده نرمال سالین (p<۰/۰۵)**




**نمودار ۳. مقایسه اثر ضد درد فاز دوم (زمان ۱۵ تا ۶۰ دقیقه) تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف ژل و گروه‌های کنترل مثبت ( مورفین و آسپیرین) با گروه نرمال سالین**

*** تفاوت با گروه دریافت کننده نرمال سالین (p<۰/۰۵)**




**نمودار ۴. مقایسه اثر ضد درد ( فاز اول و دوم درد) تزریق داخل صفاقی موثرترین دوز ژل رویال (۲۰۰mg/kg) با گروه‌های کنترل مثبت (مورفین و آسپیرین)**

*** تفاوت با مورفین (p<۰/۰۵)**

## بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر این ژل در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم توانست اثر ضد دردی بارزی را نشان دهد و اثر ضد دردی در فاز حاد و مزمن تقریبا مشابه آسپیرین بود. ژل رویال از طریق مهار تولید سیتوکین های پیش التهابی به وسیله ماکروفاژهای فعال شده، فعالیت ضدالتهابی انجام می دهد (۱۹). اثرات ژل رویال بر روی فاز تاخیری و کاهش نمره درد در این مطالعه می‌تواند به دلیل همین اثر ضد التهابی باشد. چربی ها و پروتئین ها، ترکیبات عمده ساختاری غشای سلولها تحت تاثیر رادیکالهای آزاد آسیب دیده و یکپارچگی خود را از دست داده و باعث تولید سایتوکین های پیش التهابی شده که باعث ایجاد درد می‌شوند (۲۰). در

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.7.2 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.2.50 ]

مطالعه ای که توسط Bincoletto و همکارانش صورت گرفت، ژل رویال باعث تقویت ایمنی بدن گردید. در این مطالعه تجویز ژل رویال باعث افزایش میزان بقاء گردید. افزایش میزان بقاء در این مطالعه ممکن است ناشی از افزایش پروستاگلاندین E2 بعد از درمان باشد(۲۲). ژل رویال دارای ماده ای به نام AMP N1- Oxide بوده که فقط به طور طبیعی در این ژل یافت می‌شود. این ماده مانع تکثیر سلولهای PC12 شده و مانع از تخریب نرونها و کاهش ایجاد درد می‌گردد(۲۲و۱۳).

در یک مطالعه که در کشور روسیه بر روی افراد مبتلا به زخم معده صورت گرفت، نشان داده شد که تجویز ژل رویال به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه باعث افزایش کیفیت زندگی در این افراد و باعث کاهش درد گردید (۲۳). در حالی که در مطالعه حاضر دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تک دوز صفاقی اثر ضد دردی قابل ملاحظه ای نداشت و با نرمال سالین اختلاف معنی داری نداشت. مکانیسم کاهش درد در افراد مبتلا به زخم معده میتواند ناشی از افزایش تولید پروستاگلاندین E2 و کاهش سایتوکین‌های پیش التهابی باشد (۲۴). همچنین اخیرا نشان داده شد که اسیدهای چرب جدا شده از ژل رویال مثل دی هیدروکسی دکانوئیک اسید باعث تعدیل پاسخ ایمنی در سلولهای T رت از طریق کاهش تولید اینترلوکین ۲ و افزایش اینترلوکین ۱۰ می‌گردند (۲۵). در مطالعات حیوانی نشان داده شد که ژل رویال از طریق مهار استرس اکسیداتیو و بهبود سطح ATP باعث تقویت اثرات آنتی اکسیدانی و موجب بهبود هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین می‌گردد (۲۶). فعالیت آنتی اکسیدانی ژل رویال از طریق اتصال آن با رادیکالهای آزاد مثل اکسیژن آزاد و یون سوپراکسید دیسموتاز و خنثی کردن آنها می‌باشد (۲۷). با توجه به اینکه آزمون فرمالین یکی از آزمون‌های استاندارد در اندازه‌گیری پاسخ در برابر محرک دردزا می‌باشد و در نظر گرفتن اثرات بارز و خوب ضد دردی، آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی ژل رویال، تجویز این ماده طبیعی به عنوان یک روش غیر تهاجمی، مناسب و قابل اجرا می‌تواند باعث کاهش و تسکین درد گردد.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کمیته تحقیقات دانشجویی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز به دلیل حمایت مالی جهت انجام این پژوهش تقدیر و تشکر می‌گردد.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.7.2 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.2.50 ]

# Comparison of the Analgesic Effects of Royal Jelly with Morphine and Aspirin in Rats Using the Formalin Test

**A. Arzi (PhD)[1], Gh. Houshmand (PhD)[1], M. Goudarzi (PhD)*[2], H. Khadem Haghighian (PhD)[3], M.R. Rashidi Nooshabadi (Pharm D)[1]**

1. Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I.R.Iran.
2. Student Research Committee, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I.R.Iran.
3. Department of Nutrition, School of Paramedicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I.R.Iran.

**J Babol Univ Med Sci; 17(2); Feb 2015; PP:50-6**
**Received: Aug 3th 2014, Revised: Sep 24th 2014, Accepted: Nov 26th 2014.**

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** The side effects of synthetic analgesics in clinical use as well as patients' growing interest in traditional medicine and natural products have drawn researchers' attention to studying the effects of natural pain relievers and comparing them with chemical and synthetic drugs. Royal jelly, which is produced by bees to feed the queen bee, exerts anti-inflammatory effects through inhibiting the production of pre-inflammatory cytokines by activated macrophages. This study aimed to compare the analgesic effects of morphine, aspirin and Royal Jelly as common painkillers.

**METHODS:** In this experimental study, 36 male Wistar rats were randomly classified into six groups of 6. The negative control group received the normal Saline of 5 kg/ml, one positive control group received morphine 2.5 mg/kg and the other received aspirin 300 mg/kg. The 3 treatment groups received Royal Jelly peritoneally with doses of 100, 200 and 400 mg/kg in single doses. Half an hour after the intraperitoneal injection, 50 micro liters of formalin 2.5% was subcutaneously injected into the bottom of the animals' right paw and the analgesic effects were studied using the Formalin test.

**FINDINGS:** Our findings indicate that as a dose-dependent analgesic, Royal Jelly is most effective at a dose of 200 mg/kg. The grade of acute pain in the groups of Saline, aspirin, morphine and Royal Jelly (100, 200 and 400 kg) was 2.61±0.09, 1.56±0.06, 1.05±0.14, 2.40±0.08, 1.65±0.04 and 1.53±0.05, respectively. The grade of chronic pain in the same groups was 2.34±0.09, 1.28±0.12, 0.33±0.12, 2.15±0.07, 1.21±0.03 and 1.12±0.05, respectively. The analgesic effect of royal jelly with the dosage of 200 kg/mg on acute pain was approximately equal to that of aspirin and less than that of morphine. However, Royal Jelly was less effective on chronic pain than morphine and it did not differ significantly with aspirin.

**CONCLUSION:** Given the prominent analgesic, antioxidant and anti-inflammatory qualities of royal jelly, this natural substance could be prescribed as a non-invasive method to reduce and relieve pain appropriately and applicably.

**KEY WORDS:** *Royal Jelly, Pain, Formalin Test, Rat.*

**Please cite this article as follows:**

Arzi A, Houshmand Gh, Goudarzi M, Khadem Haghighian H, Rashidi Nooshabadi MR. Comparison of the Analgesic Effects of Royal Jelly with Morphine and Aspirin in Rats Using the Formalin Test. J Babol Univ Med Sci. 2015; 17(2):50-6.

* **Corresponding Author; M. Goudarzi (PhD)**
**Address:** Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I.R.Iran.
**Tel:** +98 61 33738378
**E-mail:** gmahdi_787@yahoo.com

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.7.2 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.2.50 ]

## References

1. Gyton AC, Hall JE. Tex book of medical physiology. 9th ed, Philadelphia:WB.Saunders; 1996. p.609-62.
2. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. Annu Rev Biochem. 2004;73(1):953-90.
3. Macrae F, Mackenzie L, Mccoll K, Williams D. Strategies against NSAID-induced gastrointestinal side effects. Part 1. Pharmaceut J. 2004;272:187-9.
4. Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. Pain. 1989;38(3):347-52.
5. Bogdanov S. Royal jelly, bee brood: composition, health, medicine: a review. Bee Product Sci. 2011:1-35. Available at: http://www.bee-hexagon.net/files/file/fileE/Health/RJBookReview.pdf.
6. Melampy RM, Breese Jones D. Chemical composition and vitamin content of royal jelly. Exp Biol Med (Maywood). 1939;41(2):382-8. Available at: http://ebm.sagepub.com/content/41/2/382.abstract.
7. Albert S, Bhattacharya D, Klaudiny J, Schmitzová J, Simúth J. The family of major royal jelly proteins and its evolution. J Mol Evol. 1999;49(2):290-7.
8. Kamakura M, Mitani N, Fukuda T, Fukushima M. Antifatigue effect of fresh royal jelly in mice. J Nutr Sci Vitaminol(Tokyo). 2001;47(6):394-401.
9. Fontana R, Mendes MA, de Souza BM, Konno K, César LMM, Malaspina O, et al. Jelleines: a family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (Apis mellifera). Peptides. 2004;25(6):919-28.
10. Koya-Miyata S, Okamoto I, Ushio S, Iwaki K, Ikeda M, Kurimoto M. Identification of a collagen production-promoting factor from an extract of royal jelly and its possible mechanism. Biosci Biotechnol Biochem. 2004;68(4):767-73.
11. Abdelatif M, Yakoot M, Etmaan M. Safety and efficacy of a new honey ointment on diabetic foot ulcers: a prospective pilot study. J Wound Care. 2008;17(3):108-10.
12. Madar J, Malý E, Neubauer E, Moscovic F. Effect of bee royal jelly (gelee royale) on the cholesterol level, total lipids in the serum and on the fibrinolytic activity of plasma of elderly arteriosclerotic patients. Z Alternsforsch. 1965;18(2):103-8.
13. Nagai T, Inoue R, Suzuki N, Nagashima T. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly. J Med Food. 2006;9(3):363-7.
14. Nagai T, Sakai M, Inoue R, Inoue H, Suzuki N. Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly, and propolis. Food Chem. 2001;75(2):237-40.
15. Kohno K, Okamoto I, Sano O, Arai N, Iwaki K, Ikeda M, et al. Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. Biosci Biotechnol Biochem. 2004;68(1):138-45.
16. Jourdan D, Alloui A, Eschalier A. Pharmacological validation of an automated method of pain scoring in the formalin test in rats. J Pharmacol Toxicol Methods. 1999;42(3):163-70.
17. Arzi A, Sarkaki A, Aghel N, Nazari Z, Saeidnejad S. Study of analgesic effect of hydroalcoholic extract of cinammom. Jundishapur Sci Med J. 2011;10(3):272-9.
18. Rosland JH, Tjølsen A, Mæhle B, Hole K. The formalin test in mice: effect of formalin concentration. Pain. 1990;42(2):235-42.
19. Mihajlovic D, Vucevic D, Chinou I, Colic M. Royal jelly fatty acids modulate proliferation and cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. Eur Food Res Technol. 2014;238(5):881-7.
20. Cortese M, Sinclair C, Pulendran B. Translating glycolytic metabolism to innate immunity in dendritic cells. Cell Metab. 2014; 19(5):737-9.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.7.2 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.2.50 ]

21. Bincoletto C, Eberlin S, Figueiredo CA, Luengo MB, Queiroz ML. Effects produced by Royal Jelly on haematopoiesis: relation with host resistance against Ehrlich ascites tumour challenge. Int Immunopharmacol. 2005;5(4):679-88.

22. Zamami Y, Takatori S, Goda M, Koyama T, Iwatani Y, Jin X, et al. Royal jelly ameliorates insulin resistance in fructose-drinking rats. Biol Pharm Bull. 2008;31(11):2103-7.

23. Bogdanov S. Bee venom: composition, health, medicine: A review. Bee Product Sci. 2012:1-20. available at: http://www.bee-hexagon.net/files/file/fileE/Health/VenomBookReview.pdf.

24. Liu Y, Chen LY, Sokolowska M, Eberlein M, Alsaaty S, Martinez-Anton A, et al. The fish oil ingredient, docosahexaenoic acid, activates cytosolic phospholipase A2 via GPR120 receptor to produce prostaglandin E2 and plays an anti-inflammatory role in macrophages. Immunology. 2014;143(1):81-95.

25. Vucevic D, Melliou E, Vasilijic S, Gasic S, Ivanovski P, Chinou I, et al. Fatty acids isolated from royal jelly modulate dendritic cell-mediated immune response in vitro. Int Immunopharmacol. 2007;7(9):1211-20.

26. El-Nekeety AA, El-Kholy W, Abbas NF, Ebaid A, Amra HA, Abdel-Wahhab MA. Efficacy of royal jelly against the oxidative stress of fumonisin in rats. Toxicon. 2007;50(2):256-69.

27. Silici S, Ekmekcioglu O, Kanbur M, Deniz K. The protective effect of royal jelly against cisplatin-induced renal oxidative stress in rats. World J Urol. 2011;29(1):127-32.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.7.2 ]
[ DOI: 10.22088/jbums.17.2.50 ]