

## اثر تجویز خوراکی عصاره پروپولیس بر درد التهابی القا شده با فرمالین در موش های سوری نر

نعمت الله غیبی<sup>۱</sup>، محمد صوفی ابادی<sup>۲</sup>، تارا صفری<sup>۳</sup>

- ۱- گروه بیوفیزیک، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
- ۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
- ۳- گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** پروپولیس ماده ای طبیعی است که توسط زنبور عسل تولید می شود و دارای آثار متنوع و مفیدی از جمله اثر ضد التهابی است. در این مطالعه، اثر تجویز خوراکی عصاره اتانولی پروپولیس بر درد التهابی القا شده با فرمالین در موش های سوری نر بررسی شد.

**روش ها:** این مطالعه به روش تجربی انجام شد. چهل سر موش سوری نر بصورت تصادفی به گروه های کنترل، شم (حامل) و ۳ گروه پروپولیس ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم تخصیص داده شدند. یکساعت بعد از گاوژ حامل به گروه شم یا عصاره اتانولی پروپولیس به گروه های تیمار، ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد به کف پای راست هر موش تزریق و علائم درد به مدت ۶۰ دقیقه در فازهای حاد، میانی و مزمن مشاهده و ثبت گردید. برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS16 و آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

**نتایج:** در فاز حاد آزمون پروپولیس با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم موجب کاهش علائم درد نسبت به گروه کنترل شد ( $P < 0/05$ ). در فاز مزمن نیز تجویز پروپولیس موجب کاهش چشمگیر درد نسبت به گروه کنترل در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم ( $P < 0/05$ ). و بویژه در دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم گردید ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** از آنجایی که تجویز پروپولیس موجب کاهش درد در فازهای حاد و مزمن آزمون فرمالین می شود. بنابراین ماده دارای اثر ضد دردی محیطی و مرکزی می باشد.

**کلید واژه ها:** پروپولیس، آزمون فرمالین، موش سوری، درد

\*آدرس نویسنده مسئول: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

آدرس پست الکترونیک: [mohasofi@yahoo.com](mailto:mohasofi@yahoo.com)

## مقدمه

درد حسی است که اغلب به هنگام آسیب بافت های بدن احساس می شود (۱). این حس ناخوشایند از تحریک گیرندهای درد واقع در اندام ها یا پوست شروع و از مسیر اعصاب محیطی به قسمتهای مختلف مغز انتقال می یابد. گاهی هم التهاب و یا افزایش حساسیت سیستم عصبی مرکزی موجب بروز درد می شود. دوره درد اغلب کوتاه بوده، اما گاهی اوقات با وجود حذف محرک ها و بهبود ظاهری ادامه و گاهی نیز افزایش می یابد (۲). اثرات دراز مدت درد نامطلوب است؛ از این رو افراد بدنبال راهکاری برای کاهش آن می باشند. تاکنون در زمینهی شناخت مکانیسم های درد مدل هایی طراحی و ارائه شده اند که از مهم ترین آنها می توان به مدل رفتاری آزمون درد فرمالین اشاره کرد که به نحو گسترده در تحقیقات تجربی مورد استفاده قرار می گیرد (۳-۶). پروپولیس یا بره موم ماده ای مرکبی است که از صمغ، موم، روغن های فرار و گرده گل ها و گیاهان تشکیل شده و توسط زنبور عسل کارگر جمع آوری و با ایجاد تغییراتی در آن برای درزگیری، ضد عفونی کردن کندوها و نظایر آن استفاده می نماید. ترکیبات متنوعی در پروپولیس یافت شده اند که هر کدام از این ترکیبات در صنایع داروئی و بهداشتی کاربرد و اهمیت خاص خود را دارند (۷).

در چند دهه اخیر تحقیقاتی روی خواص درمانی این ماده در زمینه اثرات ضد باکتریایی و اکسیدانی آن انجام گرفته که نتایج مثبتی بهمراه داشته است. برای پروپولیس آثار فراوان دارویی مثل تقویت کننده سیستم ایمنی، بی حس کننده موضعی، کاهش دهنده فشار خون، کاهش التهاب دهان، گلو، درمان سوختگی، جوش صورت، خراش ها، آماس و خارش پوست، تبخال، دمل، زگیل، ضرب دیدگی ذکر شده است (۸-۱۳).

در حال حاضر برای کنترل درد از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و درحالات مرضی شدید از داروهای اویپوئیدی استفاده می شود که با عوارض متعددی نیز همراه است (۱۴). درمان های طبیعی یکی از قدیمی ترین شیوه های درمانی است که انسان به آن دست یافته است. از آنجایی که پروپولیس حاوی مقادیر قابل توجهی از ترکیبات با اثرات ضد التهابی مانند فلاونوئیدها می باشد (۷). بنابراین، می تواند دارای اثر ضد دردی نیز باشد. لذا در تحقیق حاضر اثر خوراکی عصاره اتانولی پروپولیس بر درد حاد و مزمن القا شده توسط فرمالین در موش های سوری نر مورد بررسی قرار گرفت.

## روش ها

این مطالعه تجربی با ۴۰ سر موش سوری نر به وزن تقریبی ۲۵-۳۰ گرم انجام شد. حیوانات در شرایط استاندارد تاریکی و روشنایی با دسترسی آزاد به آب و غذای کافی و دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی گراد در قفسه های مخصوص حیوانات (۴ سر موش صحرایی در هر قفس) نگهداری شدند. تمامی آزمایشات مطابق با دستورالعمل بین المللی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. مطالعه به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین رسید و تلاش شد تا سطح درد و استرس و نیز تعداد موش های مورد استفاده به حداقل برسد.

پروپولیس از منطقه دشت قزوین تهیه و به روش سرد عصاره گیری گردید ابتدا به ذرات به میزان ۲ میلی متری خرد و ۳۰ گرم از آن به ۳۰۰ میلی لیتر اتانول ۹۶٪ اضافه شد. محلول در دمای ۳۷ درجه در داخل انکوباتور به مدت ۲۰ روز نگهداری گردید و هر روز با دستگاه شیکر بهم زده شد. بعد از ۲۰ روز سوسپانسیون های حاصله با استفاده از فیلترهای واتمن ۴۱ صاف گردید و با قرار گیری در داخل دستگاه روتاری و دمای ۴۵ درجه سانتی گراد تغلیظ و پس از خشک سازی بصورت پودر در آورده شد.

حیوانات به طور تصادفی به ۵ گروه شامل گروه کنترل، گروه شم (تجویز آب مقطر) و ۳ گروه تجربی که غلظت های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن، عصاره اتانولی پروپولیس را به صورت خوراکی دریافت کردند، تقسیم شدند. دوزهای مورد استفاده عصاره بر اساس نتایج مطالعات قبلی انتخاب گردید (۱۵).

یک ساعت پس از تجویز حامل یا پروپولیس آزمون درد انجام شد. بدین صورت که مقدار ۵۰ میکرو لیتر فرمالین ۲/۵ درصد با استفاده از سرسوزن نمره ۳۰ به زیر پوست کف پای راست حیوان تزریق و پس از آن حیوان بلافاصله به درون قفسه پلکسی گلاس آینه دار جهت مشاهده منتقل و به مدت ۱ ساعت پاسخ های درد حیوان به صورت امتیاز دهی از صفر تا سه ثبت گردید. نمره صفر: پای حیوان به طور طبیعی روی زمین بود، نمره ۱: پای حیوان مختصری روی زمین بود، نمره ۲: پای حیوان از زمین جدا بود و نمره ۳: گاز گرفتن و یا لیس زدن پا. تزریق فرمالین سبب ایجاد رفتارهای درد گردید. این رفتارها در دو مرحله شامل مرحله اول (فاز حاد) از دقیقه صفر تا

برکیلوگرم، موجب کاهش علایم درد در فاز حاد، نسبت به گروه کنترل شد ( $P < 0.05$ ). (نمودار ۱).

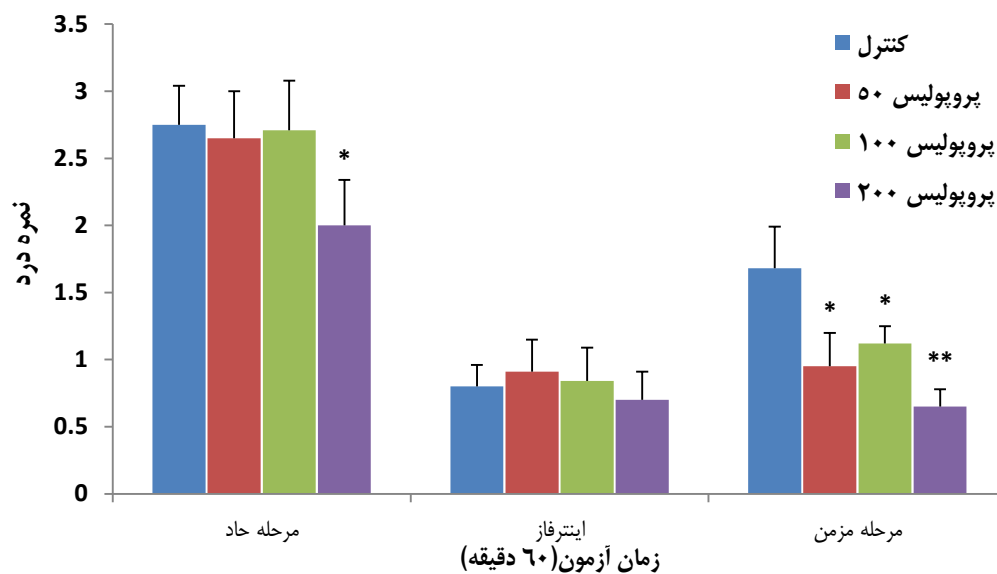
تجویز عصاره موجب کاهش علایم درد در فاز مزمن در تمامی دوزها گردید که در مقایسه با گروه کنترل، در غلظت های ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم برکیلوگرم ( $P < 0.05$ ) و دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم ( $P < 0.05$ ) از نظر آماری معنی دار بودند (آزمون توکی). تعداد دفعات لیسیدن پای محل تزریق در این گروه نیز کاهش بارزی نسبت به گروه کنترل بویژه در دقایق ابتدایی و انتهای فاز مزمن آزمون داشت و در مجموع اثر ضد دردی دوز ۲۰۰ میلی گرم برکیلوگرم از بقیه بیشتر بود (نمودارهای ۱ و ۲).

۷ و دقیقه ۸ تا ۱۵ مرحله اینترفاز و از دقیقه ۱۶ تا ۶۰ مرحله دوم (مزمن) و میانگین نمره درد محاسبه شد (۱۶).

به منظور بررسی و تحلیل آماری داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و آزمون ANOVA یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey و استفاده گردید و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج

پس از تزریق فرمالین درد ناشی از آن در هر دو فاز حاد و مزمن در تمام گروه‌ها مشاهده شد. داده‌های گروه کنترل و شم در هر سه فاز مشابه بود و هیچ تفاوت معنی داری (آزمون توکی) با هم نداشتند. تجویز عصاره پروپولیس با دوز ۲۰۰ میلی گرم



نمودار ۱. میانگین میزان درد در سه فاز آزمون فرمالین بین گروه‌های تیمار و کنترل ( $P < 0.05$ \*) و ( $P < 0.01$ \*\*).

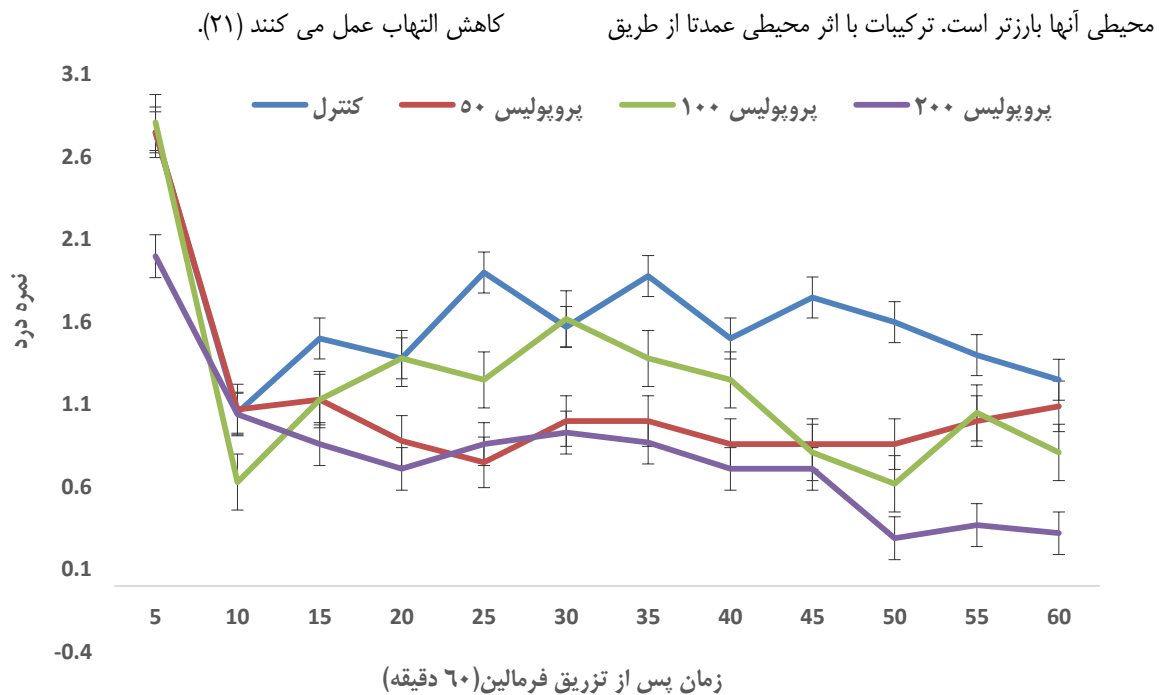
دو نوع درد حاد و مزمن محسوب می‌گردد که در آن، درد طی دو فاز جداگانه بوجود می‌آید.

مکانیسم بروز درد در فاز اول (حاد) نتیجه تحریک مستقیم گیرنده‌های درد و فعال شدن فیبرهای نوع  $A\beta$  و C بوده، اما علت بروز درد در فاز دوم (مزمن) تا حدی به تغییرات عملی ایجاد شده و حساس شدن نورون‌های مسیر درد در سیستم عصبی مرکزی مربوط و یا فرآیندهای التهابی تشدید کننده ی درد را درگیر می‌کند. در مجموع تزریق محیطی فرمالین ممکن است چرخه درد را از طناب نخاعی به مغز و بالعکس فعال سازد (۱۶-۲۰). با توجه به یافته‌ها، از آنجایی که پروپولیس درد را در هر دو فاز بویژه مرحله دوم کاهش می‌دهد بنابر این مواد موثر در آن دارای آثار محیطی و نیز مرکزی هستند که البته اثر

همچنین تحلیل داده‌ها با استفاده از طرح اندازه‌های تکراری نشان داد که روند شدت درد در بازه‌های زمانی مختلف بطور معنی‌داری تغییر می‌کند ( $P < 0.001$ ) ولی تفاوت بین گروه‌های تیمار معنی‌دار نبود.

### بحث

در مطالعه حاضر تاثیر تجویز پروپولیس در دوزهای مختلف بر درد با استفاده از مدل شیمیایی آزمون فرمالین بررسی گردید. نتایج نشان داد که پروپولیس در هر دو فاز حاد و مزمن درد، موجب کاهش علایم درد می‌شود که این اثر تقریباً وابسته به دوز بود. به منظور شناخت فیزیوپاتولوژی و سنجش درد، تاکنون مدل‌های متعددی طراحی شده است که مهم‌ترین آنها آزمون فرمالین بوده که به طور وسیعی در تحقیقات تجربی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶). آزمون فرمالین مدلی برای مطالعه هر



نمودار ۲. میانگین نمره درد بین گروه های تیمار و کنترل در بازه زمانی شصت دقیقه ( $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  (\*\*))

ترکیبات آن نسبت داد، فلاونوئیدها نیز دارای اثرات ضد التهاب و درد هستند (۳۰). این مواد با مهار میانجی های التهاب زا مثل پروستاگلاندین ها و نیتریک اکساید اثرات خود را نشان می دهند و اصولاً با تضعیف عمل آنزیم های سیکلواکسیژناز و نیتریک اکساید سنتاز تولید فراورده های التهاب زا را کاهش داده و آستانه گیرنده های درد را افزایش و حساسیت آنها را کم می نمایند (۳۱، ۳۲).

پروستاگلاندین ها با اثر بر گیرنده های متصل با G پروتئین ها پردردی اولیه را سبب می شوند (۳۳). در همین زمینه گزارش شده است که فلاونوئیدها با اثر بر گیرنده های گلوتاماتی سبب کاهش ورود کلسیم به سلول عصبی شده و در نتیجه فعالیت پروتئین کینازهای وابسته به آن و عمل آنزیم نیتریک اکساید سنتاز را تضعیف می نمایند که نتیجه آن کاهش انتقال حس درد در مسیرهای عصبی و درک آن می باشد (۳۴). با این همه هنوز به انجام تحقیقات بیشتر جهت مشخص نمودن اجزای اصلی ایجاد کننده اثر ضد درد پروپولیس و سازوکار عمل آنها نیاز است.

### نتیجه گیری

از آنجایی که تجویز پروپولیس موجب کاهش درد در فازهای حاد و مزمن آزمون فرمالین می شود. بنابراین ماده دارای اثر ضد درد محیطی و مرکزی می باشد.

در مطالعه‌ی حاضر تیمار با پروپولیس علامت درد را در دو فاز در مقایسه با گروه شاهد بویژه در غلظت ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم موجب کاهش گردید، گرچه اثر تسکینی آن در فاز مزمن از مرحله حاد بیشتر بود. همان طور که اشاره شد پروپولیس ماده مرکبی است که از ترکیبات متنوعی مانند الکل، آلدئید، فلاونوئید، اسیدهای آمینه، کالکونها، استرها، استونها و اسیدهای چرب تشکیل شده است. هر کدام از این ترکیبات دارای ارزش کاربردی در زمینه دارویی می باشند (۲۲). ترکیب و خواص پروپولیس یک منطقه ممکن است بانقاط دیگر متفاوت باشد (۲۳). در طب سنتی استفاده از آن برای درمان بیماری هایی که پایه آنها التهاب می باشد، توصیه شده است (۲۴-۲۵). مطالعات زیادی بر روی پروپولیس به دلیل خواص درمانی و بیولوژیک آن در حال انجام است (۲۶). همچنین نقش پروپولیس به جهت اثرات ضد میکروبی (۲۷)، تنظیم ایمنی (۲۸) و کاهش التهاب لته مورد مطالعه قرار گرفته است (۲۹). با این وجود هنوز به طور کامل مکانیسم عمل این ماده مشخص نیست. با عنایت به اینکه اثرات ضد درد پروپولیس در هر دو فاز تست فرمالین مشاهده گردید، می توان ادعا نمود که عصاره از طریق مکانیسم های مرکزی و محیطی مدارهای پردازش کننده درد را تحت تاثیر قرار می دهد. اثرات پروپولیس در کاهش درد را می توان به اثرات ضدالتهابی فلاونوئیدها، و سایر

قرار دادند، قدردانی می شود. این تحقیق حاصل طرح مصوب دانشگاه به شماره ۳۹۹۱ و کمیته اخلاق با کد IR.QUMS.REC.1394.182 می باشد.

## References

1. Auvray M, Myin E, Spence C. The sensory-discriminative and affective-motivational aspects of pain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(2):214-23.
2. Hagen EM, Rekan T. Management of Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury. *Pain Ther.* 2015; 4(1): 51-65.
3. Ayako T, Ran I, Hisashi M. Increased Sensitivity to Inflammatory Pain Induced by Subcutaneous Formalin Injection in Serine Racemase Knock-Out Mice. *PLoS One.* 2014; 9(8): e105282.
4. Dickenson AH, Sullivan A. Subcutaneous formalin-induced activating of dorsal horn neurons in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre and post formalin. *Pain.* 1987; 30:346-360.
5. Porro CA, Cavazzuti M. Spatial and temporal aspects of spinal cord and brainstem activation in the formalin pain model. *Prog Neurobiol.* 1993; 41:565-607.
6. Sofiabadi M, Heidari-Oranjaghi N, Ghasemi E, Esmaili MH, Haghdoost-Yazdi H, Erami E, Azhdari Zarmehri H. Assessment of orexin receptor1 in stress attenuated nociceptive behaviors in formalin test. *Physiol Pharmacol.* 2011; 15: 395-402.
7. Bueno-Silva B, Marsola A, Ikegaki M, Alencar SM, Rosalen PL. The effect of seasons on Brazilian red propolis and its botanical source: chemical composition and antibacterial activity. *Nat Prod Res.* 2016 4:1-7.
8. Yildirim A, Duran GG, Duran N, Jenedi K, Bolgul BS, Miraloglu M, Muz M. Antiviral Activity of Hatay Propolis Against Replication of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2. *Med Sci Monit.* 2016 9;22:422-30.
9. Santiago KB, Conti BJ, Cardoso EO, Golim MA, Sforcin JM. Immunomodulatory/anti-inflammatory effects of a propolis-containing

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین که هزینه انجام این طرح را در اختیار ما

- mouthwash on human monocytes. *Pathog Dis.* 2016 No;74(8). pii: ftw081.
10. Wang X, Sankarapandian K, Cheng Y, Woo SO, Kwon HW, Perumalsamy H, Ahn YJ. Relationship between total phenolic contents and biological properties of propolis from 20 different regions in South Korea. *BMC Complement Altern Med.* 2016 18;16:65.
  11. Haghdoost NS, Salehi TZ, Khosravi A, Sharifzadeh A. Antifungal activity and influence of propolis against germ tube formation as a critical virulence attribute by clinical isolates of *Candida albicans*. *J Mycol Med.* 2016;26(4):298-305.
  12. Velikova, M., Bankova, V., Tsvetkova, I., Kujumgiev, A. and Marcucci, M.C. Antibacterial entkaurene from Brazilian propolis of native stingless bees. *J. Fitotrapia.* 2000; 71(6):693-6.
  13. Gheybi N, Bakhshi Biniyaz R, Taherkhani R, Jahani Hashemi H, Chegini R, Sofiabadi M. Effect of Ethanolic Extract of Propolis on Serum Biochemical Factors Level and Total Antioxidant Capacity in Adult Male Rats. *Quarterly of the Horizon of Medical Sciences.* 2016;22(2):145-150.
  14. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000; 47:123-28.
  15. Gheibi N, Shahbazi J, Zarmohammadi Z, Alipoor Heydari M, Kakaeie E, Sofiabadi M. Effect of Oral Administration of Ethanolic Extracts of Propolis on Passive Avoidance Learning and Memory in Adult Male Mice. *J Ardabil Univ Med Sci.* 2017; 17 (1) :104-112.
  16. Sofiabadi M, Azadmehr A, Haji-Aghaei R, Reza-zadeh Sh, Ajdari Zarmehri H. The effect of ethanolic extract of *Scrophularia striata* on pain in male rats. *J Med Planets.* 2012; 11: 11-18.

17. Dallel R, Raboisson P, Clavelou P, Saad M, Woda A. Evidence for a peripheral origin of the tonic nociceptive response to subcutaneous formalin. *Pain*. 1995; 61: 11-16.
18. Capone F, Aloisi AM. Refinement of pain evaluation techniques. The formalin test. *Ann Ist Super Sanita*. 2004; 40: 223-29.
19. Verdi J, Sabete-Kasai M, Kamalinejad M, Sharif S. Investigate the analgesic effect of *Satureja hortensis* linn extract in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2003; 8: 65-163.
20. Abbott FV, Franklin KB, Westbrook RF. The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. *Pain*. 1995; 60(1):91-102.
21. Mohammadifar M, Tamtaji OR, Behnam M, Taghizadeh M, Talae SA. Analgesic Effect of Alcoholic Extract of *Morus alba* L. Leaf on Male Rats. *Quarterly of the Horizon of Medical Sciences*. 2016; 22(2): 151-158.
22. Santos FA, Bastos EM, Uzeda M, Carvalho MA, Farias LM, Moreria ES, et al. Antibacterial activity of Brazilian propolis and fraction against oral anaerobic bacteria. *J Ethnopharmacol* 2002; 80:1-7
23. Guo X, Chen B, Luo L, Zhang X, Dai X, Gong S. Chemical compositions and antioxidant activities of water extracts of Chinese propolis. *J Agric Food Chem*. 2011; 59(23):12610-6.
24. Bankota AH, Tezuka Y, Kadota S. Recent progression pharmacological research of propolis. *Phytother Res*. 2001; 15: 561-71.
25. Moradi M. Antibacterial effect of ethanol extract of honeybee propolis on the *Paenibacillus* larvae (Persian). *Veterinary Journal*. 2009; 83: 57-61.
26. Shakespeare KH. Propolis: composition, health, medicine. *Bee Product Sci*. 2012; 13: 1-29.
27. Da Silva FB, De Almeida JM, De Sousa SM. Natural medicaments in endodontics- a comparative study of the anti-inflammatory action. *Braz Oral Res*. 2004; 18(2):174-9.
28. Hu F, Hepburn H, Li Y, Chen M, Radloff S, Daya S. Effects of ethanolic and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *J Ethnopharmacol*. 2005; 100(3):276-83.
29. Orsolić N, Knezević AH, Sver L, Terzić S, Basić I. Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis polyphenolic compounds. *J Ethnopharmacol*. 2004; 94(2-3):307-15.
30. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009; 2(5):270-8.
31. Sakata K, Hirose Y, Qiao Z, Tanaka T, Mori H. Inhibition of inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase by flavonoid hesperidin in mouse macrophage cell line. *Cancer Lett*. 2003; 199(2):139-45.
32. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther*. 2002; 96(2-3):67-202.
33. Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, Di Benedetto R, Filesi C, Masella R. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Ann Ist Super Sanita*. 2007; 43(4):394-405.
34. Choi EM, Hwang JK. Effects of *Morus alba* leaf extract on the production of nitric oxide, prostaglandin E2 and cytokines in RAW264.7 macrophages. *Fitoterapia*. 2005; 76(7-8):608-13.

## ***Effects of propolis extract on pain induced by formalin in male mice***

**Nematollah Gheibi<sup>1</sup>, Mohammad Sofiabadi\*<sup>2</sup>, Tara Safari<sup>3</sup>**

1. Department of Biophysics, School of Paramedical Sciences, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
2. Department of Physiology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
3. Department of Anesthesiology, School of Paramedical Sciences, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

**\*Corresponding Address:** Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Science, Qazvin, Iran. Tel: +982833336001

**Email address:** mohasofi@yahoo.com

### ***Abstract***

**Background & Aim:** Propolis is a natural material that is produced by the honey bee and has a variety of beneficial properties, including an anti-inflammatory effect. In this study, the effect of oral administration of ethanolic extract of propolis was investigated on formalin-induced inflammatory pain in male mice.

**Methods:** This experimental study was undergone in 2016 in the Qazvin University of Medical Sciences and 40 mice were divided randomly in the control, sham (vehicle) and three propolis groups (50, 100 and 200 mg/kg, respectively). One hour after gavage of the vehicle or propolis, 50 µl formalin 2.5% was injected into the right hind paw of each mice and pain symptoms were observed and recorded for 60 minutes (Acute phase, Interphase and chronic phase). Data were analyzed by using SPSS 16 software, ANOVA and Tukey test.  $P < 0.05$  was considered as significant level.

**Results:** In the acute phase of the test, propolis reduced the pain at 200 mg/kg dosage, compared with the control ( $P < 0.05$ ). Prescription of propolis in the chronic phase leads to a significant reduction of pain compared to the control at doses of 50 and 100 mg/kg ( $P < 0.05$ ) and especially at a dose of 200 mg/kg ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** Propolis administration reduces pain in the acute and chronic phases of the formalin test. Therefore, it has a central and peripheral analgesic effect.

**Keywords:** Propolis, Formalin test, Mice.