

بررسی اثر ضد التهابی موضعی عصاره گیاه *Stachys inflata* در مدل التهابی ناشی از کاراژنین و تابش اشعه UV در پای موش صحرایی

دکتر علیرضا گرجانی ، دکتر نسرين مالکی دیزجی ، دکتر طاهره اعتراف اسکویی
دکتر حسین ناظمیه ، دکتر مریم سلیم

تاریخ پذیرش: / /

Title: Topical anti- inflammatory activity of extract of *Stachys inflata* on carrageenan and UV induced inflammation on Rat paw.

Authors: Garjani A.¹, Maleki N.², Eterafoskouei T.³, Nazemieh H.⁴, Soleimanipoya M.⁵

Abstract: Extracts obtained from aerial parts of *stachys inflata* have been used in Iranian folk medicine in infective, rhumatic and other inflammatory disorders. We previosly showed that the systemic administration of the hydroalcoholic extract of the plant have a marked anti-inflammatory effect on carrageenan induced inflammation. In the present study, topical anti- inflammatory activity of total hydroalcoholic extract isolated from aerial parts of *stachys inflata* was investigated in two inflammatory models in rats, carrageenan induced paw oedema and UV- induced erythema. Administration of gel formulation of *Stachys inflata* containing 1 and 5 percent of the hydro-alcoholic extracts on rat paw following carrageenan injection in hourly interval from 1-4 hours afterwards did not affect the inflammatory responses but the gel formulation and the ethanolic solution of the extract reduced the erythema 4 and 24 hours following UV- exposure. The extract gels (1% and 5%) reduced the erythema from scale 3 in control to 2 ± 0 ($p < 0.01$) and 2.25 ± 0.25 ($p < 0.05$) 4 and 24 hours following 90 seconds UV exposure, respectively. The ethanolic solution of the extract 15 and 30 mg/ml also reduced the erythema to 2.25 ± 0.25 ($p < 0.01$) and 1.8 ± 0.2 ($p < 0.001$) 4hours following UV exposure; respectively. Similary 24 hours after UV exposure the score of erythema was reduced significantly ($p < 0.001$) to 2 and 1.1 ± 0.1 respectively. Additionally non of formulations showed effect on scabiatio after 24 hours.

Keywords: Inflammation, *Stachys inflata*, Erythema, Topical.

1- Associated Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.
2- Lecturer, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.
3- PhD. student, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.
4- Assistant Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.
5- Pharm.D.

- دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.
- دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- رزیدنت دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.
- استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.
- دکتر داروساز.

چکیده

عصاره های گرفته شده از سرشاخه های گیاه *stachys inflata* در طب سنتی ایران در عفونت، روماتیسم و سایر نارسائیهای التهابی بکار می رود. در مطالعات قبلی اثرات ضد التهابی عصاره گیاه *stachys inflata* در مدل کارائزین بررسی شد و اثر ضد التهابی خوبی بدنال تزریق سیستمیک آن مشاهده گردید. مطالعه حاضر اثر عصاره متانلی گیاه خشک شده را بصورت ژل موضعی و محلول الکلی در دو مدل التهابی کارائزین و اریتم ایجاد شده توسط اشعه UV، مورد بررسی قرار می دهد. برای این منظور ژل های ۱ درصد و ۱۰ درصد عصاره گیاه یک ساعت قبل و سپس در فواصل یک ساعته پس از ایجاد التهاب توسط کارائزین تا ساعت پنجم به پای موش مالیده شد. طبق نتایج بدست آمده عصاره گیاه با فرمولاسیون ژل نتوانست التهاب ناشی از کارائزین را مهار کند. اما عصاره به شکل ژل و همچنین محلول اتانلی ۱۰ و ۱ ساعت بعد از تابش اشعه نتوانست شدت اریتم را در موضع مورد آزمایش بکاهد. در گروه درمان با ژل ۱۰ درصد عصاره گیاهی، اریتم ایجاد شده ۱۰ و ۱ ساعت پس از تابش بترتیب (p<0.01) و (p<0.05) بود که نسبت به گروه کنترل (۱) تفاوت معنی داری نشان داد. در گروه درمان با محلول اتانلی عصاره گیاه با ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر اریتم ایجاد شده ۱ ساعت پس از تابش اشعه (p<0.01) / ± / (p<0.001) و ۱ ساعت پس از تابش اشعه (P<0.01) / ± / (p<0.001) بود که نسبت به گروه کنترل (۱) تفاوت بارزی نشان داد. لازم به توضیح است کدام بر پوسته پوسته شدن ناحیه ملتهب پس از ۱ ساعت اثر نداشتند.

گل واژه گان: التهاب، *stachys inflata*، اریتم، مصرف موضعی.

داخل صفاقی عصاره یک ساعت قبل از ایجاد التهاب باعث مهار قوی و وابسته به دوز التهاب ناشی از تزریق کارائزین در پای رت شد (۱). از آنجایی که این گیاه در بعضی از موارد مصرف سنتی بصورت موضعی مصرف می شود لذا در این مطالعه اثرات موضعی عصاره تام گیاه بر التهاب ناشی از کارائزین و اریتم ناشی از اشعه UV بررسی می گردد.

مواد و روش کار

مواد: متانل (ساخت شرکت پارس شیمی ایران).
 کارباپول (BF Goodrich آمریکا). ایندومتاسین (زهرای ایران). ژل پیروکسیکام (رازک ایران).
 الکل (شرکت رازی ایران). کارائزین لامبدا

امروزه داروهای گیاهی قسمت عمده طب سنتی در کشورهای پیشرفته و در حال پیشرفته را شامل خود. گیاهی *Stachys* عدد می باشد در نواحی گرمسیری و معتدل پراکنده شده اند (۱).

در کشور ما ایران نیز گونه *inflata* به وفور یافت می شود (۲) و در طب سنتی به "گل ارغوان" مشهور است. عصاره های گرفته شده از سرشاخه های عقیم گیاه در طب سنتی ایران در عفونت، آسم، روماتولوژی و دیگر اختلالات التهابی بکار می رود. مطالعات پیشین در رابطه با اثرات ضد التهابی این گیاه نتایج امیدوارکننده ای را در بر داشت. تجویز

سوئیس) تعیین گردید. منحنی التهاب به صورت درصد افزایش ضخامت کف پا در مقابل زمان رسم گردید.

(سیگما آمریکا) / درصد (ثامن ایران).

استخراج عصاره گیاهی

گرم از پودر سرشاخه های عقیم گیاه *Stachys inflata* توزین گردید. سپس به کمک متانل درصد؛ ' بار هر بار میلی لیتر عصاره گیری شد. عصاره حاصله به کمک دستگاه تقطیر در خلاء اوپراتور (Labsco آلمان) تبخیر گردید و باقیمانده خشک آن بدست آمد.

ایجاد التهاب توسط اشعه UV موشهای صحرایی نر یا ماده با وزن گرم به تعداد ۱ عدد انتخاب شدند و موهای ناحیه پشت و ان ت زن برقی کوتاه و موهای زاید انده با کرم موبر تمیز شد. موش ها به کمک اتر بی هوش شده و زیر لامپ UV (طول موج نانومتر) به مدت ثانیه در معرض تابش اشعه قرار داده شدند تا مدل التهابی مورد نظر ایجاد گردد (۱).

تهیه سوسپانسیون کارائین

مخلوط % وزنی حجمی کارائین در سالیین نرمال تهیه و به مدت ساعت به حالت ساکن قرار داده شد، تا ذرات کارائین با نرمال سالیین کاملاً تر شود. سپس برای بدست آوردن سوسپانسیون یکنواخت، مخلوط با هم زده شد (۱).

تهیه ژل عصاره *Stachys inflata*

برای تهیه ژل % گرم و برای تهیه ژل % گرم عصاره متانلی خشک شده بعد از توزین در پایه ژل کارباپول درصد حل شد و ژل کاملاً شفاف بدست آمد.

ایجاد ادم در کف پای موش توسط کارائین

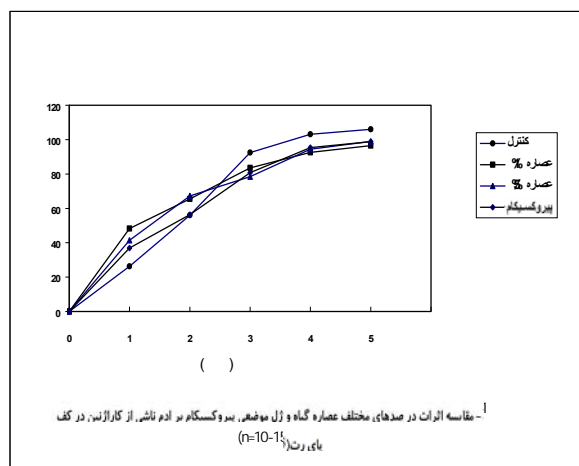
ادم یا خیز علامت اصلی التهاب بوده و پارامتر مفیدی جهت آزمایش مواد ضد التهاب می باشد، این مدل توسط تزریق زیر جلدی کارائین (% وزنی) در کف پای راست موش صحرایی ایجاد می شود (۱). موش های صحرائی نر نژاد Wistar ۱۰ وزن گرم به تعداد عدد انتخاب و ساعت قبل از شروع آزمایش ایزوله گردیدند و تا انجام آزمایش در شرایط بدون غذا ولی با آب نگهداری شدند. ادم توسط تزریق کارائین به مقدار / میلی لیتر به کف پای راست حیوان ایجاد شد (۱) و ادم ایجاد شده در زمانهای و ساعت بعد از ایجاد التهاب با اندازه گیری ضخامت کف پای موش توسط کولیس ورنیه (Rabone)

تجویز موضعی عصاره گیاه *stachys inflata* در التهاب ناشی از کارائین

داروها و دارونما ساعت قبل از ایجاد ادم توسط کارائین به مقدار / گرم معادل یک سر اسپول از ژل به پای موش مالیده شد. گروه کنترل پ و ژل و گروه های درمان ژل پیروکسیکام / درصد و ژل عصاره گیاهی و درصد را دریافت نمودند. در ساعات پس از هر بار اندازه گیری ضخامت کف پای موش مجدداً به همان میزان از ژلهای مربوطه

شده است. آنالیز داده ها با استفاده از تست پارامتریک ANOVA با ضریب اطمینان $p < 0.05$ برای تمام گروه ها انجام شد و برای مشخص نمودن اختلاف بین گروه ها از تست Newman-Student Keuls استفاده شد.

اثر کاراژنین بر ضخامت پای موش صحرایی التهاب با تزریق کاراژنین % وزنی پای موش صحرایی ایجاد شد. اندازه گیری ضخامت پا عت پنجم، هر ساعت انجام شد و به صورت منحنی درصد افزایش ضخامت پا در مقابل زمان رسم گردید شکل ().



مطابق شکل افزایش ضخامت پا از ساعت اول پس از تزریق کاراژنین، شروع و تا ساعت سوم به صورت خطی می باشد، بعد از ساعت سوم روند افزایش ت پا آهسته و حالت خود را میگیرد. حداکثر ادم بدست آمده، در ساعت پنجم باشد که برابر \pm درصد افزایش نسبت به پای کنترل است.

تجویز موضعی عصاره گیاه stachys inflata در مدل التهابی ناشی از تابش اشعه UV در سری اول مطالعه پایه ژل به گروه کنترل مثبت، عصاره متانلی گیاه به صورت ژل و درصد و ژل پیروکسیگام / درصد به گروه های درمان و در سری دوم مطالعه، اتانل / میلی لیتر به گروه کنترل، محلول اتانولی عصاره گیاه / و میلیگرم در میلی لیتر و محلول اتانولی ایندومتاسین (میلیگرم در میلی لیتر) به عنوان داروی استاندارد (کنترل مثبت) به گروه های درمان تجویز شدند. به این ترتیب که ژلهای موضعی

بعد از تابش و ساعت بعد از تابش در موضع مالیده شد. اریتم در دو مرحله پس از ساعت چهارم و پس از ارزیابی شد. همچنین پوسته پوسته شدن ناحیه بعد از ساعت بررسی شد (). محلول های اتانلی به میزان / میلی لیتر به کمک سیلندرهای شیشه ای به قطر یک سانتیمتر، بلافاصله بعد از تابش در موضع ملتهب قرار داده شدند و بعد با کمک چسب نواری شفاف موضع پوشانده شد. در این مرحله نیز شدت اریتم در دو مرحله و ساعت پس از تابش اشعه مورد ارزیابی قرار گرفت. به این ترتیب که درجه به کمترین شدت اریتم، درجه متوسط و درجه به بیشترین شدت اریتم اختصاص داده شد. پوسته پوسته شدن ناحیه ملتهب نیز بعد از ساعت بصورت مثبت یا منفی نشان داده شد. در کلیه آزمایشات شدت اریتم توسط دو ناظر مورد ارزیابی قرار گرفت ().

روشهای آماری

نتایج آزمایشات بصورت $Mean \pm SEM$ برای (گروه کنترل) $n=$ و (گروه درمان) $n=$ موش صحرایی مورد آزمایش، نشان داده

اثر ژل موضعی Stachys inflata و پیروکسیکام بر ادم ایجاد شده توسط کارائین
 عصاره متانولی گیاه به صورت ژل موضعی % و % / به میزان گرم ژل بازای هر رت مورد مطالعه قرار داد. حداکثر ادم بدست آمده در ساعت پنجم در گروه درمان با ژل گیاهی % / ± / درصد، در گروه درمان با ژل گیاهی % / ± / درصد و در گروه درمان با ژل پیروکسیکام % / ± / درصد نسبت به پای کنترل می باشد. که در مقایسه با گروه کنترل (/ ±) تفاوت معنی داری نشان نمیدهند. با توجه به مطالب گفته شده، ملاحظه میشود که علاوه بر ژل عصاره گیاهی، ژل پیروکسیکام نیز نتوانسته است التهاب ناشی از کارائین را کاهش دهد.

در ضمن باید متذکر شد که هنگام استفاده از درصد های بالای ژل گیاه (ژل % در مقایسه با ژل %)، یک حالت سرخی در موضع مربوطه ایجاد شد که در مورد غلظت های پائین تر عصاره، دیده نمی شد. به نظر می رسد که این حالت همراه درد موضعی است.

اثر موضعی عصاره گیاه در اریتم ناشی از اشعه UV

اثر پایه ژل، روی اریتم و التهاب ناشی از تابش UV در گروه کنترل نشان داد که درجه اریتم ایجاد شده پس از ساعت و پس از ± باشد و در تمامی گروه پوسته پوسته شدن ناحیه مورد شش وجود دارد. در گروه درمان با ژل % عصاره گیاهی، درجه اریتم و التهاب ایجاد شده ساعت و

د از تابش اشعه ± که در مقا گروه کنترل (±) معنی داری ($p < 0.01$) نشان می دهد. در گروه درمان با ژل %، ارمه، ساعت و ساعت بعد از تابش اشعه، شدت اریتم / ± / ه در م گروه کنت برل کاهش معنی داری ($p < 0.05$) نشان میدهد. باید توجه داشت که در این گروه در مرحله ارزیابی شدت اریتم، فقط در یکی از حیوانات، اریتم درجه ۱ بوده و در بقیه درجه ۰ مشاهده شده است. همچنین پوسته پوسته شدن ناحیه ملتهب ساعت بعد از تابش اشعه ارزیابی شد، که در تمامی گروه شدن وجود داشت. در این آزمایش نیز مشابه آزمایش ایجاد ادم توسط کارائین، مشاهده شد که درصد بالای ژل عصاره، حالت التهاب زایی بصورت ی در موضع ایجاد میکند. در گروه درمان با ژل پیروکسیکام %، درصد شدت اریتم بعد از / ± / بود که در مقایسه با گروه کنترل (±)، تفاوت معنی داری ($p < 0.05$) نشان میدهد. پوسته پوسته شدن ناحیه ملتهب نیز پس از ساعت ارزیابی شد و ملاحظه گردید که پیروکسیکام نیز همانند عصاره گیاه بر پوسته پوسته شدن ناحیه مورد تابش اشعه UV اثر بوده است (جدول).

اتانل خالص، بر شدت اریتم و نیز پوسته پوسته شدن پوست، تأثیری نداشته است. در این گروه که به عنوان گروه کنترل مورد مطالعه قرار گرفت، در همه حیوانات اریتم و التهاب ایجاد شده، درجه ۱ میباشد و در همه آنها پوسته پوسته شدن مثبت است (جدول).

جدول - نتایج حاصل از اثرات عصاره گیاه بصورت ژل موضعی و درصدو ژل پیروکسیکام / در صد بر اریتم ایجاد شده توسط تابش

اشعه UV در موش صحرائی (n=)

پوسته پوسته شدن بعد از	اریتم و التهاب پوستی ساعت بعد از تابش اشعه	اریتم و التهاب پوستی ساعت بعد از تابش اشعه	بررسی انجام شده گروهها
+	±	±	کنترل
+	± (p<0.01)	± (p<0.01)	ژل درصد عصاره گیاه
+	± / (p<0.05)	± / (p<0.05)	ژل درصد عصاره گیاه
+	± / (p<0.05)	± / (p<0.05)	ژل پیروکسیکام / درصد

جدول - نتایج حاصل از اثرات محلول اتانلی عصاره گیاه و ایندومتاسین بر اریتم ایجاد شده توسط تابش اشعه UV در موش صحرائی (n=)

پوسته پوسته شدن بعد از	اریتم و التهاب پوستی ساعت بعد از تابش اشعه	اریتم و التهاب پوستی ساعت بعد از تابش اشعه	بررسی انجام شده گروهها
+	±	±	کنترل
+	± (p<0.01)	± / (p<0.01)	درمان با عصاره %
+	± / (p<0.001)	± / (p<0.001)	درمان با عصاره %
-	± (p<0.001)	± / (p<0.001)	درمان با ایندومتاسین mg/Rat

و پس از / ± / بود که نسبت به گروه کنترل تفاوت بسیار معنی داری (p<0.001) نشان دهد که این اثر قابل مقایسه با اثر ایندومتاسین بود. ولی هیچ کدام از دوزهای فوق نتوانسته است بدن ناحیه ملتهب را بعد از ساعت مهار کند.

بحث و نتیجه گیری

طبق آزمایشاتی که انجام شد، عصاره گیاه و همچنین پیروکسیکام با عنوان داروی استاندارد به صورت ژل موضعی نتوانستند التهاب ناشی از کاراژنین را مهار کنند، البته در مطالعات قبلی عصاره بصورت داخل صفاقی اثرات ضد التهابی خوبی نشان داده است (۱). باید توجه داشت که التهاب ناشی از کاراژنین پروسه پیچیده ای است چنانکه در بعضی مطالعات آن را در (۲) و برخی دیگر به (۳) مرحله طبقه بندی کرده اند (۴). یکی از دلایل احتمالی عدم تأثیر ژل موضعی ممکن است مربوط به تأثیر عصاره از طریق های سیستمیک از جمله مکانیسم های نوروژنیک باشد و عصاره نتواند از طریق موضعی

ساعت بعد از تابش اشعه، شدت اریتم در گروه درمان با ایندومتاسین (/ میلی لیتر از محلول / میلی گرم در میلی لیتر) / ± / بوده است که نسبت به گروه کنترل (±) تفاوت بسیار معنی داری (p<0.001) نشان می دهد. شدت اریتم بعد از ساعت نیز از ± در گروه کنترل به ± در گروه درمان با ایندومتاسین کاهش یافته است که تفاوت معنی داری (p<0.001) نشان می دهد. در ضمن ایندومتاسین باعث مهار پوسته پوسته شدن ناحیه ملتهب در کلیه حیوانات مورد درمان شده است. بنابراین در مطالعات مشابه میتوان از ایندومتاسین به عنوان یک استاندارد خوب استفاده کرد.

در گروه درمان با محلول اتانلی عصاره گیاه (/ میلی لیتر از محلول / میلی گرم در میلی لیتر)، اریتم و التهاب ایجاد شده و از تابش بترتیب / ± / و ± بود که نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری (p<0.01) نشان دادند و در گروه درمان با محلول اتانلی عصاره گیاه (/ میلی لیتر از محلول / میلی گرم در میلی لیتر)، اریتم و التهاب ایجاد شده پس از / ± /

سلول های لایه زایای پوست می شوند. در مراحل بعدی پروستاگلندین ها نقش اصلی را به عهده دارند که ضد التهاب های غیر استروئیدی بخصوص ایندومتاسین از طریق تأثیر بر سنتز پروستاگلندین ها اثر ضد التهابی خود را اعمال می کنند (). اثر بارز ایندومتاسین در مهار التهاب ناشی از اشعه UV در مقایسه با سایر ضد التهاب های غیر استروئیدی و ضد التهاب های استروئیدی منحصر به فرد بوده و احتمالاً " از طریق مهار تشکیل پروستاگلندین ی گشاد کننده عروقی (PGI₂) و پاک نمودن محیط از رادیکال های آزاد اکسیژن و اثرات محلی در مقابل نور UV واسطه گری می شود (). در این مطالعه ایندومتاسین به عنوان یک داروی استاندارد، اثر ضد التهابی خوبی نشان داد. اثر ضد آریتمی عصاره به دو شکل ژل و ل اتانلی در بروز آریتم و التهاب ناشی از اشعه، و ساعات بعد از تابش مشهود بود، که اثرات ممکن است از طریق مهار سنتز پروستاگلندین ها و حذف رادیکال های آزاد اکسیژن از محیط صورت گیرد و یا اینکه با توجه به عدم تأثیر پایه ژل به صورت حفاظتی، از طریق اثر محافظتی در مقابل نور UV .

ژل های و در صد و نیز ژل پیروکسیکام با اینکه آریتم را و ساعات پس از تابش اشعه کاهش داده بودند ولی شدت کاهش در هر دو مرحله از نظر آماری یکسان بود که احتمال دارد این امر بخاطر عدم آزاد سازی کامل عصاره از پایه ژل باشد، در صورتی که بهبود آریتم با محلول اتانولی وابسته به دوز و زمان بود که نشانگر این است که عصاره به صورت محلول توانسته است مکانیسم های التهابی اولیه دخیل در آریتم را بخوبی و بصورت وابسته به دوز مهار کند (جدول ۱).

التهاب را مهار کند. احتمال دیگر امکان وجود موادی در عصاره است که خود اثر ضد التهابی ندارند و پس از متابلیزه شدن، متابلیت های فعال آن اثر ضد التهابی اعمال می نماید. علت دیگر عدم تأثیر ژل ممکن است مربوط به فرمولاسیون ژل و عدم جذب مواد فعال به میزان کافی از آن باشد که عدم تأثیر ژل پیروکسیکام نیز می تواند مؤید مطلب فوق باشد. از آنجایی که بر خلاف روش سیستمیک، عصاره به صورت موضعی بر روی ادم حاصل از کاراژنین اثری نداشت، و از طرفی هدف عمده این مطالعه، بررسی کاربرد این عصاره بصورت موضعی در بیماری های التهابی پوستی بود، بررسی تأثیر موضعی عصاره، به روش دیگری از مطالعات ضد التهابی معطوف گردید. " مکانیسمهای التهاب در دو روش کاراژنین و آریتم کاملاً یکسان نمی باشد و لذا نتایج عصاره بر روی این دو نوع التهاب قابل مقایسه نیست، ولی بین این دو روش ایجاد التهاب مکانیسم های مشترکی وجود دارد، لذا سری دوم مطالعه که شامل بررسی آره بر التهاب ناشی از اشعه UV بود، انجام گرفت.

واکنش های التهابی ناشی از اشعه UV بر روی پوست شامل آریتم، تولید مدیاتورهای التهابی و تغییر پاسخ های عروقی است. آسیب به پروتئینها و DNA منجر به تغییرات مورفولوژیکی در سلولهای کراتین و سایر سلول های پوستی می گردد. مرگ سلولی نیز از طریق مکانیسمهای آپوپتوتیک اتفاق می افتد (). مکانیسم ایجاد التهاب توسط اشعه UV در مرحله زودرس مربوط به ایجاد رادیکال های آزاد و پیشرفت واکنش های شیمیائی و فتوشیمیائی است، در این مرحله بر اثر تخریب سلول های لایه شاخی پوست و تغییر ماهیت پروتئینی این سلول ها، مواد وازودیلاتور آزاد شده و منجر به گشاد شدن عروق و تحریک

عصاره بر روی مکانیسم های آپوپتوتیک تاثیر چندانی نداشته است.

نتایج نشان می دهد که عصاره چه بصورت ژل و چه صورت محلول اتانلی نتوانسته است پوسته پوسته شدن محل را مهار کند و این امر نشان می دهد که

References:

- 1- Datta S.C. Systematic Botany, fourth ed. Wiley Eastern, New Delhi, 1991, pp. 428-433.
 - 2- Rechinger, K.H, Flora Iranica, No: 150, LABIATAE. Akademische Druck-u, Verlagsanstalt, Graz, 1982 p.391.
 - 3- Maleki N., Garjani A., Nazemiyeh H., Nilfouroushan N., Eftekhar Sadat A.T., Allameh Z., Hasannia N., Potent anti-inflammatory activities of hydroalcoholic extract from aerial parts of Stachys inflata on rats. J of Ethnopharmacology, 2001, 75:213-218.
 - 4- Duwiejua M., Zeitlin I., j., Waterman P.G., Gary A.L., Anti-inflammatory activity of Polygonum bistorta, Guaiacum officinale and Hamamelis Virginiana in rats, J. Pharm. Pharmacol, 1994 46: 286-289.
 - 5- Bowman W.C., Rand M.j., Text book of pharmacology, Black Well Scientific Publication, london, 3th ed. 1990 PP. 140, 212, 279-284.
 - 6- Lewis A.j., The assesment of systemically and topically administred anti-inflammatory drugs using U.V. erythema production in the rat., Br.- j- pharmacol. 1976, 56(3), p:385.
 - 7- Vinegar R., Truax j.F. Selph j.L., Quantitive Studies of the pathway to acute caroageenan inflammation, fed Proc. 1976, 35(13), PP.2447-56.
 - 8- Vinegar R., Truax J.F, Selph j.L, johnston P.R., Venable A.L., Mckenzie K.K., Pathway to Carrageenan- induced inflammation in the hind limb of the rat, Fed Proc, 1987, 46(1), PP. 118-26.
 - 9- Gavin J Clydesdale ,Geoffery W Dandie and H Konrad Muller ,Ultraviolet Ligth induced injury: Immunological and inflammatory effects., Immunology and Cell Biology 2001, 79, 547-568.
- آدرنگی، مسعود: فیزیولوژی پوست و داروهای
 - تهران، آئینه کتاب. - - - - -
 - - - - - ص: - - - - -