



The effect of *Pistacia lentiscus L.* extract on Formalin induced pain in the male rat paw

Abstract

Article Info

Introduction: One of the constant challenges of human beings has been to reduce or eliminate pain. Therefore, research in the field of painkillers, especially herbal and natural medicines has always been considered. Mastic (*Pistacia lentiscus L.*) (Anacardiaceae family) is a native plant from the Mediterranean area which its gum has been widely used in Persian Medicine. This study investigates the analgesic effects of this herb using formalin test in male rats.

Methods: Formalin foot injections were used to induce pain in Albino rats. Then methanolic extract of mastic (10, 100, and 300 mg/kg) comparison to DMSO was injected intra-peritoneally to evaluate the improvement or reduction of pain. These data were evaluated every 15 seconds (for one hour) and statistically analyzed.

Results: Methanolic extract of mastic did not show a significant difference with DMSO results either at different times (5 and 15 minutes after injection) or at different concentrations (10, 100, and 300 mg/kg).

Conclusion: Based on the results, it can be concluded that methanolic extract of mastic has no analgesic effects. To give an overall conclusion about mastic and its analgesic effects, more studies using other extracts is recommended.

Keywords: Mastic, analgesic, formalin, rat

Authors:

Zahra Ahmadi Basir¹

Rahele Hasani²

Zeinab Birjandian³

Sakineh Ahmmadzadeh⁴

Sayyed Mahdi Mirghazanfari^{5*}

Affiliations

1- MD, Department of Traditional Medicine, School of Traditional Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- PhD, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

3- MD, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Cardiovascular Specialist, Cardiovascular Department, Emam Reza Hospital of Amol, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

5- * MD, PhD. Department of Physiology and Iranian Medicine, School of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran.



بررسی اثر عصاره گیاه مصطکی (*Pistacia lentiscus* L.) بر درد ناشی از تزریق کف پای فرمالین در موش صحرایی

اطلاعات مقاله

چکیده

زهره احمدی بصیر^۱
راحله حسنی^۲
زینب بیرجندیان^۳
سکینه احمدزاده^۴
سید مهدی میرغضنفری^۵

مقدمه: یکی از چالش‌های همیشگی بشر، کاهش یا از بین بردن درد بوده است. لذا تحقیق و پژوهش در زمینه داروهای کاهنده یا از بین برنده درد، به خصوص داروهای گیاهی و طبیعی همیشه مورد توجه بوده است. مصطکی (پیستاشیا لنتیسکوس ال) از خانواده آناکاردیاسه از گیاهان بومی مناطقی با آب و هوای مدیترانه‌ای می‌باشد که از صمغ آن در طب سنتی ایران استفاده زیادی شده است. این مطالعه به بررسی اثرات ضد درد این گیاه دارویی با استفاده از آزمون فرمالین در موش صحرایی نر می‌پردازد.

روش کار: برای ایجاد درد از تزریق کف پای فرمالین در موش صحرایی نژاد آلبینو استفاده شد. سپس عصاره متانولی گیاه مصطکی (۱۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ mg/kg) در برابر DMSO جهت بررسی روند بهبود یا کاهش درد به صورت داخل صفاقی تزریق شد. هر ۱۵ ثانیه یکبار (برای مدت زمان یک ساعت) این درد ارزیابی شد و داده‌ها به صورت آماری آنالیز و بررسی شد.

یافته‌ها: عصاره متانولی گیاه مصطکی چه در مدت زمان‌های متفاوت (۵ و ۵۱ دقیقه بعد از تزریق) و چه در غلظت‌های مختلف (۱۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ mg/kg)، اختلاف معناداری را با نتایج DMSO نشان نداد.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج به دست آمده می‌توان اینطور نتیجه‌گیری کرد که عصاره متانولی گیاه مصطکی اثرات ضددردی ندارد. برای دادن یک نتیجه کلی در مورد گیاه مصطکی و اثرات ضددردی آن، مطالعه با استفاده از عصاره‌های دیگر پیشنهاد می‌شود.

کلیدواژه‌ها: مصطکی، ضددرد، فرمالین، موش صحرایی

وابستگی سازمانی نویسندگان

۱. MD، دستیار طب سنتی، دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. PhD، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
۳. MD، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴. متخصص قلب و عروق، بخش قلب و عروق، بیمارستان امام رضا آمل، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. * MD و PhD، گروه فیزیولوژی و طب سنتی ایرانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

کدپستی: ۱۴۱۷۱۸۵۴۱

شماره تماس: ۰۲۷۶۵۲۲۱ (۹۱۲) +۹۸

آدرس پست الکترونیک: smmirghazanfari@ajajums.ac.ir

مقدمه

درد یکی از علل عمده رنج، ناتوانی و از کار افتادگی در جوامع بشری می‌باشد. لذا، یافتن راه حلی برای کاهش یا از بین بردن درد از دغدغه‌های همیشگی بشر بوده است (۱). بر اساس تعریف انجمن بین‌المللی مطالعه درد (IASP^۱)، به حس و تجربه عاطفی ناخوشایندی که با آسیب حاد یا بالقوه بافت همراه بوده و نتیجه فرایندهای پیچیده نوروشیمیایی در دستگاه عصبی محیطی و مرکزی می‌باشد درد گفته می‌شود (۲). شیوع درد مزمن در کشورهای پیشرفته، از ۱۰/۱ تا ۵۵/۲ درصد گزارش شده است (۳). در ایران مطالعات زیادی در مورد میزان شیوع درد انجام نگرفته است (۴). مطالعه‌ای در سال ۱۳۹۳ در ایران نشان داده که بیشترین شیوع درد مربوط به کمردرد است (۵). به دنبال استفاده از داروهای شیمیایی ضد درد، طیف وسیعی از عوارض جانبی آن‌ها مشخص شده است. لذا، تحقیق برای یافتن داروهای ضد درد جدید امری ضروری است (۶).

در دو دهه اخیر با پرداختن محققان به بازنگری داروهای با منشأ طبیعی، کاربرد داروهای با منشأ گیاهی گسترش زیادی یافته است و بررسی گیاهان دارویی بخشی از برنامه‌های سازمان بهداشت جهانی در زمینه سیاست‌های دارویی می‌باشد (۷-۸). در حال حاضر، شماری از داروهای موثر بر درد، منشأ گیاهی دارند (۹). از برتری‌های استفاده از گیاهان دارویی، در دسترس بودن، بهای ارزان و به ویژه آثار جانبی و سمی بسیار ناچیز در مقایسه با داروهای سنتتیک است (۱۰). مصطکی یا ماستیک (پیستاشیا لنتیسکوس ال^۲) از خانواده آناکاردیاسه آ از گیاهان بومی مناطقی با آب و هوای مدیترانه‌ای می‌باشد و در آفریقای شمالی و برخی از جزایر یونان که به نام جزایر مصطکی معروف می‌باشند انتشار دارد (۱۱). این گیاه در حوزه خاورمیانه و کشورهایی مانند ترکیه، عراق و ایران نیز رویش دارد. صمغ گیاه مصطکی بخش درمانی آن است که از شیارهای وارد شده به ساقه و شاخه‌های آن تهیه می‌شود (۱۲-۱۴). این بخش که به نام رزین ماستیک^۳ موسوم است در سیستم‌های درمانی سنتی از جمله طب یونانی و آیورودا مورد استفاده می‌باشد (۱۵).

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که اسانس و عصاره‌های مختلف گیاه مصطکی دارای اثرات ضد میکروبی و ضد قارچی، اثرات محافظت‌کنندگی در برابر پوسیدگی دندان، اثرات کاهندگی چربی خون و فشار خون، اثر ضد زخم معده و ضد زخم اثنی عشر می‌باشند (۱۶). در سایر مطالعات اثرات آنتی‌اکسیدانت (۱۶-۱۷)، ضد سرطانی (۱۸)، آنتی‌آتروژنیک (۱۹)، هپاتوپروتکتیو (۲۰)، فعالیت ضد نقرسی و ضد آرتریتی (۲۱)، بهمود و ترمیم

زخم (۲۲) آن نیز ذکر شده است. در مطالعه‌ای فعالیت ضد التهابی موضعی اسانس روغنی مصطکی با مکانیسم کاهش سطح سرمی $\text{TNF-}\alpha$ و IL-6 و کاهش مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت آسیب دیده نشان داده شد (۲۳). لازم به ذکر است در تحقیقات انجام شده بر روی این گیاه، بروز عوارضی مانند: آلرژی (۲۴-۲۵)، کاهش وزن (۲۶)، اثر مهاری بر اکسیداسیون لیپید، ایجاد فیروز و واکنش التهابی، کلتاز خفیف و کاهش گلوکوتایون احیاء شده در تجویز دراز مدت عصاره (۲۷) بیان شده است.

گیاه در منابع مکتوب طب ایرانی در ذیل نام مصطکی، مصطخی و علک رومی ذکر گردیده است و در درمان بیماری‌های مختلفی کاربرد دارد (۲۸-۲۹). در برخی از کتب معتبر طب سنتی ایران مصطکی به عنوان درمان موثر در تحلیل ورم، تسکین درد، التیام زخم و سرعت بهبود شکستگی‌ها ذکر شده است (۳۱-۳۰). در حال حاضر علی‌رغم دسترسی به منابع ارزشمند طب سنتی و تجارب بالینی داروهای طب سنتی، شواهد لازم در مورد میزان اثربخشی، نحوه تهیه دارو، مدت زمان تجویز آن و نیز اطلاعات لازم در مورد چگونگی انتخاب یک دارو و ارجحیت آن بر دارویی با اثر مشابه وجود ندارد.

با توجه به اثبات اثرات ضد التهابی و ضد دردی بعضی از گونه‌های گیاه پیستاشیا^۴ (۳۲) بر آن شدیم در این تحقیق اثر عصاره الکلی گیاه پیستاشیا لنتیسکوس ال بر درد را با استفاده از آزمون فرمالین در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار دهیم.

روش کار

این مطالعه به صورت تجربه‌ای-مداخله‌ای^۵ در دو بخش مطالعه‌ای پایلوت (آزمون انجام شده در حجم کم، قبل از انجام آزمایش اصلی) و مطالعه‌ای اصلی انجام گرفت. در مطالعه‌ای پایلوت انواع مختلف عصاره گیاه مصطکی شامل عصاره‌های آبی خالص، استونی عسلی، کنجدی، فازهای مختلف عصاره هگزانی و اسانس مصطکی مورد بررسی قرار گرفت که به دلیل مشکلاتی از قبیل خلالت پایین، دشواری کاربری محلول تزریقی و نامناسب شدن برای تزریق، کاهش مواد موثره به دلیل حرارت بالا و دوز پایین LD_{50} ^۶ (متوسط دوز کشنده) و مرگ و میر مشاهده شده، از کار بر روی این عصاره‌ها صرف نظر شده و توجه به سمت عصاره‌های الکلی معطوف گردید. با توجه به اینکه متانول قابلیت حل کردن طیف وسیعی از ترکیبات و مواد موثره گیاهان را دارد و از سوی دیگر قدرت حل‌کنندگی اتانول کم می‌باشد (۳۳) و محدودیت حجم برای تزریق داخل صفاقی وجود دارد، نهایتاً عصاره متانولی به عنوان کارآمدترین عصاره

4. Pistacia
5. Interventional
6. Median lethal dose

1. International Association for the Study of Pain
2. Pistacia lentiscus L.
3. Mastic resin

گیاه مصطکی برای مطالعه اصلی انتخاب شد.

حیوانات آزمایشگاهی

در این مطالعه تجربی، برای بررسی اثر عصاره گیاه مصطکی بر درد، ۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد آلبینو^۱ در محدوده وزنی g ۱۷۰ تا ۲۷۰ از حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهیه و مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌ها در شرایط استاندارد با درجه حرارت محیطی $20 \pm 2^\circ \text{C}$ و تناوب نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و رطوبت مناسب در حیوانخانه گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران نگهداری شدند. در طول مدت آزمایش حیوانات محدودیتی از نظر مصرف آب و غذا نداشتند.

عصاره‌گیری

صمغ گیاه مصطکی به میزان کافی از فروشگاه معتبر گیاهان دارویی تهیه شد و توسط مرکز هرباریوم دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد شناسایی و تایید قرار گرفت. در ابتدا صمغ گیاه مصطکی آسیاب و به پودری کاملاً یکنواخت تبدیل شد. سپس به g ۵۴ از پودر حاصل ml ۳۷۰ متانول اضافه گردید و بوسیله دستگاه همزن مغناطیسی به مدت ۲۰ دقیقه، خوب مخلوط شد. بعد از آن، ضمن پوشاندن درب بشر حاوی این مخلوط به وسیله فیلم پارافین، بشر در فضای تاریک و حرارت اتاق برای مدت ۴۸ ساعت نگهداری گردید. پس از سپری شدن این مدت، مخلوط یک مرتبه توسط گاز کاملاً تمیز و یکبار مصرف غیر استریل و بار دوم توسط کاغذ صافی واتمن، صاف گردیده و عصاره گیاه به صورت محلولی یکنواخت بدست آمد. این محلول سپس توسط دستگاه روتاری اواپراتور^۲ تغلیظ گردید و حدود g ۷ عصاره عسلی شکل و غلیظ بدست آمد. از این عصاره به منظور تهیه دوزهای مختلف عصاره متانولی (۳۰۰ و ۱۰۰ و ۱۰) با افزودن میزان مشخص آب مقطر استریل جهت تزریق استفاده گردید. لازم به ذکر است که متانول به عنوان یک حلال معمول در استخراج عصاره‌های گیاهی کاربرد دارد. این ماده در فرایند تغلیظ از عصاره جدا شده و سپس عصاره مورد استفاده قرار می‌گیرد.

گروه‌های آزمایش

در انجام مراحل مختلف این آزمایش سعی شد نکات مربوط به روش صحیح اجرای طرح کاملاً رعایت گردد تا نتایج حاصله، قابل اطمینان و مقایسه با نتایج تحقیقات دیگر باشد، لذا گروه‌های موش رت^۳ همسان انتخاب شده، شرایط نگهداری

آنها یکسان بوده و تزریق فرمالین (SC در کف پای راست) و دارو (IP با حجم حداکثر ۲/۵ میلی لیتر) در شرایط و با فواصل زمانی ثابت انجام شد.

حیوانات به صورت کاملاً تصادفی و صرفاً با رعایت محدوده وزنی به ۵ گروه ۶ تایی تقسیم شدند: گروه کنترل DMSO (گروه دریافت کننده cc/kg ۵ دی میتل سولفوکساید به صورت درون صفاقی^۴ (IP) و ۳۰ دقیقه پیش از آزمون)، گروه‌های دریافت کننده دوزهای مختلف عصاره متانولی مصطکی (mg/kg ۱۰، ۱۰۰، ۳۰۰) به صورت IP و ۳۰ دقیقه پیش از آزمون و گروه کنترل مثبت (دریافت کننده سدیم سالیسیلات (SS) و ۳۰۰ mg/kg به صورت IP و ۳۰ دقیقه پیش از آزمون).

آزمون فرمالین

بر مبنای روش دوبویسون و دنیس^۵، درد با تزریق ۰/۰۵ سی سی از محلول فرمالین ۲/۵ درصد به صورت زیر جلدی^۶ به کف پای موش ایجاد شد. سدیم سالیسیلات، دوزهای مختلف عصاره متانولی مصطکی و DMSO ۳۰ دقیقه پیش از آزمون فرمالین تزریق شدند. سپس موش بلافاصله در قفس شیشه پلکسی^۷ قرار داده شد و رفتار درد حیوان در فواصل زمانی ۱۵ ثانیه و به مدت ۶۰ دقیقه بررسی و ثبت گردید. جهت کمی کردن درد، رفتار مشاهده شده از حیوان به صورت ذیل نمره دهی شد:

نمره (۰): حیوان به صورت طبیعی راه می‌رود و پنجه تزریق شده از پای تزریق نشده قابل تشخیص نیست.
نمره (۱): حیوان بر پنجه تزریق شده وزن کمتری را تحمل می‌کند و هنگام حرکت کاملاً می‌لنگد.
نمره (۲): حیوان هنگام راه رفتن پنجه تزریق شده را کاملاً از کف زمین بلند می‌کند.
نمره (۳): حیوان پنجه تزریق شده را می‌لیسد و گاز می‌گیرد یا به شدت تکان می‌دهد (۳۴).
میانگین درد در ۱۰ دقیقه اول بعد از تزریق فرمالین به عنوان مرحله حاد^۸ و در دقایق ۱۶ تا ۶۰ به عنوان مرحله مزمن^۹ در نظر گرفته شد.

ارزیابی حداکثر دوز قابل تحمل و تعیین LD₅₀

سمیت حاد در موش‌های صحرایی، به روش IP بررسی شد. در مطالعه پابلوت دوزهای مختلف عصاره‌های آبی، استونی عسلی، استونی پودری، هگزانی، کنجدی و متانولی گیاه مصطکی به

4. Intra Protaneal
5. Dubuisson and Dennis
6. Subcutaneous
7. Plexy glass
8. Acute
9. Chronic

1. Albino
2. Rotary evaporator
3. Rat

گرفت. نتایج به شرح زیر است:

- عصاره عسلی استونی با دوز ۱۰ mg/kg سبب مرگ دو موش، با دوز ۲۵ mg/kg سبب مرگ یک موش، با دوز ۱۰۰ mg/kg سبب مرگ یک موش، با دوز ۲۰۰ mg/kg سبب مرگ سه موش، با دوز ۳۰۰ mg/kg سبب مرگ چهار موش گردید.

- عصاره هگزانی (فاز بالایی) با دوز ۵۰۰ mg/kg سبب مرگ هفت موش از ده موش گردید.

- عصاره کنجدی با دوز ۱۰۰۰ mg/kg و ۵۰۰ mg/kg سبب مرگ همه پنج موش گردید.

- در آزمایش با عصاره گل آبی مصطکی با دوز ۳۰۰ mg/kg تمامی موش‌ها زنده ماندند. این عصاره به سختی در آب مقطر حل می‌شد و محلول مناسبی برای تزریق نبود.

- آب مقطر مصطکی (در طی عملیات اسانس‌گیری از مصطکی توسط دستگاه کلونجر در مرحله‌ای آب مقطر مصطکی جدا شد) با دوز ۴ u/kg مرگ و میری نداشت. اسانس حاصله با دوز ۱ u/kg سبب مرگ هر پنج موش شد. در نوبت بعد دوز ۰/۳ mg/kg اسانس مصطکی استفاده شد و همه موش‌ها زنده ماندند.

- عصاره متانولی با دوز ۱۰۰ mg/kg سبب مرگ یک موش شد، با دوز ۲۵۰ mg/kg و ۵۰۰ mg/kg مرگ و میری نداشت و با دوز ۱۰۰۰ mg/kg سبب مرگ یک موش گردید.

بررسی اثرات ضد دردی عصاره متانولی مصطکی

بر اساس نتایج به دست آمده در فاز پیلوت، عصاره متانولی برای این مطالعه در نظر گرفته شد. دوزهای استفاده شده در این تحقیق، بر مبنای نتایج حاصله از پیش آزمون پیلوت و دوزهای مورد استفاده در سایر تحقیقات انتخاب شدند. اثرات ضد دردی عصاره متانولی مصطکی در دوزهای تعیین شده در فواصل زمانی مشخص بررسی و از لحاظ آماری با گروه کنترل DMSO مقایسه شد ($p > 0/05$). اثرات ضد دردی در گروه‌های مختلف حجم نمونه در هر گروه، شش عدد بوده است. بر اساس نتایج به دست آمده عصاره متانولی مصطکی در دوزهای ۱۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل DMSO اثر ضددردی نشان ندادند (جدول شماره ۱). همچنین در مطالعاتی بر روی مصطکی عارضه کاهش وزن گزارش گردیده است (۳۷)؛ که در این مطالعه نیز کاهش وزن روزانه موش‌ها در گروه مصطکی و DMSO مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری

بررسی اثرات ضد دردی گیاهان یکی از حیطه‌های پرکاربرد در مطالعات گیاهان دارویی و پزشکی است (۱، ۳۵، ۱۵). با وجود اینکه اکثر قریب به اتفاق این تحقیقات، از منابع طب سنتی

صورت درون صفاقی تزریق و سپس میزان مرگ و میر حیوانات، به مدت ۷۲ ساعت پس از تزریق عصاره ارزیابی شد و LD_{50} تعیین شد. سپس بر مبنای نتایج حاصل از پیش آزمون پیلوت و دوزهای مورد استفاده در سایر تحقیقات، مطالعه اصلی انجام شد.

آنالیز آماری

پس از پایان آزمایش و جمع‌آوری اطلاعات، محاسبات لازم جهت بدست آوردن مقادیر متغیرها و همچنین محاسبات آماری بر روی نتایج ضد دردی انجام گردید.

نتایج این تحقیق به صورت میانگین $\pm$ SEM گزارش و با استفاده از نرم افزار SPSS از روش‌های آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه^۱ و آزمون کمکی Tukey برای مقایسه بین گروه‌ها استفاده شد. $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مطالعه پیلوت بر روی عصاره‌های مختلف مصطکی انجام شد که به طور خلاصه و فهرستوار به آن اشاره می‌شود:

- عصاره آبی مصطکی با دوز ۲۰۰ mg/kg به راحتی حل نمی‌شد و رسوب می‌کرد (حلال آب مقطر).

- اسانس مصطکی با دوز ۱۰۰ mg/kg (حلال توئین) تست شد که با توجه به شروع کار و عدم مهارت کافی، نتایج قابل ارزیابی نبود.

- با توجه به نتایج تست قبلی، در این تست گروه استونی عسلی ۵۰ mg/kg و عصاره استونی پودری ۱۰۰۰ mg/kg مورد آزمایش قرار گرفت و با توجه به اختلاف واضح، گروه استونی پودری از مطالعه خارج شد. در تست بعدی دوز کمتری استونی عسلی آزمایش شد و تا ۷۲ ساعت بعد، مرگی مشاهده نشد.

- عصاره استونی عسلی با دوزهای ۱۰ mg/kg و ۲۵ mg/kg مورد آزمایش قرار گرفت که مرگ و میر در هر دو گروه دیده شد.

- عصاره عسلی استونی شسته شده با آب مقطر و حرارت داده شده با دوزهای ۲۵ mg/kg و ۵۰ mg/kg تست شد. اثر ضد دردی و همچنین مرگ و میر مشاهده نشد.

- عصاره هگزانی (فاز بالایی و وسطی) با دوز ۵۰۰ mg/kg تست شد و اثر ضد دردی نداشت.

- عصاره متانولی مصطکی با دوز ۱۰۰ mg/kg و ۳۰۰ mg/kg تست شد که در هر دو گروه خاصیت ضد دردی مشاهده نشد.

برای بررسی نتایج LD_{50} عصاره‌های مختلف مصطکی، به گروه‌های پنج‌تایی موش‌ها، دوز عصاره‌های زیر تزریق گردید و به مدت ۷۲ ساعت از نظر میزان مرگ و میر تحت نظر قرار

جدول شماره ۱- اثرات ضد دردی عصاره متانولی مصطکی

سدیم سالیسیلات (SS)	۳۰۰ mg/kg	۱۰۰ mg/kg	۱۰ mg/kg	DMSO	
۰/۰۷ ± ۰/۰۲	۰/۰۶ ± ۰/۰۲	۰/۰۶ ± ۰/۰۱	۰/۰۶ ± ۰/۰۱	۰/۰۹ ± ۰/۰۱	درد حاد (نمره)
۰/۱ ± ۰/۰۴	۰/۱۳ ± ۰/۰۶	۰/۱۸ ± ۰/۰۵	۰/۱۷ ± ۰/۱	۰/۱۸ ± ۰/۰۶	درد مزمن (نمره)

* اعداد ۱۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ نشانگر دوز عصاره برحسب mg به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن mg/kg می‌باشند.

در مطالعه‌ای اثرات ضد التهابی اسانس مصطکی بر روی رت بررسی شد و طبق نتایج به دست آمده استفاده موضعی از این اسانس اثرات بسیار خوبی در کاهش التهاب و ورم نشان داد (۲۳). همچنین در مطالعه‌ای دیگر بر روی اثرات ضد دردی و ضد التهابی عصاره هیدروالکلی صمغ پسته (پیستاشیا ورا ال) بر روی موش صحرایی و سوری کار شد. نتایج این مطالعه نیز نشان داد که این عصاره دارای اثرات ضد دردی (هم از طریق گیرنده‌های اپیویدی و هم از طریق مهار مدياتورهای التهابی) و ضد التهابی (حاد و مزمن) است (۳۸).

با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آتی روی اثرات ضد دردی سایر انواع اسانس و عصاره‌های مصطکی (اتانولی، آبی، الکلی، جوشانده آبی، استونی عسلی، کنجدی، هگزانی، اسانس مصطکی و غیره) بررسی‌های بیشتری صورت گیرد. با توجه به اینکه طی این تحقیقات، شاهد چند مورد مرگ و میر در دوزهای مختلف از عصاره‌های مختلف مصطکی بودیم، مطالعه بر روی اثرات توکسیکولوژیک این گیاه و وابستگی آن با دوز مصرفی توصیه می‌گردد. همچنین مطالعه بر روی اثرات فرم خوراکی مصطکی (همانطور که قبلاً اشاره شده رژیم خوراکی ۱۳ هفته‌ای مصطکی در موش‌ها، عارضه‌ای به دنبال نداشته است)، تعیین دوز کشنده و LD₅₀ در انواع دیگر عصاره مصطکی (دوزی که در نیمی از مصرف کنندگان آن، باعث مرگ می‌شود) نیز توصیه می‌شود. علاوه بر این، با توجه به منابع طب سنتی (۳۰) مبنی بر استفاده موضعی مصطکی (روغن، جوشانده و غیره) در شکستگی‌ها پیشنهاد می‌شود که تحقیقاتی بر روی اثر آن در تحلیل ورم، سرعت بهبود شکستگی‌ها، التیام زخم و تسکین درد نیز انجام شود.

ایده گرفته‌اند، متأسفانه در مواردی نه چندان کم، شاهد عدم بیان و اقرار به آن در نتایج تحقیقات می‌باشیم.

گیاه مصطکی یکی از گیاهان پر کاربرد در طب سنتی ایران است (۲۸-۳۰) و این تحقیق اثر ضد دردی این گیاه دارویی را به عنوان یک فرضیه با متدولوژی رایج، مورد آزمون قرار داده است.

همانطور که قبل‌تر نیز ذکر گردید، بر اساس نتایج اخذ شده در فاز پیلوت، عصاره متانولی برای این مطالعه در نظر گرفته شد. به دنبال به وجود آمدن مشکلاتی نظیر حلالیت پایین، دشواری کاربری محلول تزریقی، احتمال بالای آلودگی و نامناسب شدن برای تزریق، کاهش مواد موثره به دلیل حرارت بالا و دوز پایین LD₅₀ و همچنین مشاهده مرگ و میر در انواع مختلف عصاره استفاده شده (آبی خالص، استونی عسلی، کنجدی و فازهای مختلف عصاره هگزانی) در مرحله پیلوت، از کار بر روی این عصاره‌ها در مرحله اصلی صرف نظر شد. از بین عصاره‌های الکلی (متانولی و اتانولی)، عصاره متانولی انتخاب شد؛ چراکه متانول به عنوان یکی از بهترین حلال‌ها و جدا کننده‌های مواد موثره گیاهی معرفی شده است. در ضمن قدرت حل‌کنندگی اتانول کم می‌باشد و محدودیت حجم برای تزریق IP را دارد (۳۶). عصاره متانولی علاوه بر حلالیت بالا و حجم کم تزریقی، از کاربری آسان برخوردار بوده و استفاده آن تا دوز ۱۰۰۰ mg/kg مرگ و میری به دنبال نداشت (LD₅₀). به طور کلی می‌توان این طور نتیجه‌گیری کرد که عصاره متانولی گیاه مصطکی اثر ضد دردی ندارد و در مسیر تحقیق، عارضه کاهش وزن از گروه مصطکی و DMSO دیده شد. چنانچه نتوان با اعتماد کامل اولیه به دستورات درمانی حکمای طب سنتی ایران نگریست، حداقل می‌توان با بیطرفی در روحیه علمی، این دستورات و راهکارها را در مقام فرضیات قابل تحقیق بیان کرد و از آنجاییکه عموماً هم ادعای ایشان ثابت شده، می‌توان بدین ترتیب به روش‌های موثرتر و کم‌عارضه‌تر پیشگیری درمانی دست یافت.

منابع

- tivity of *Pistacia lentiscus* Methanolic Extract on *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Pseudomonas aeruginosa*. Ilam University of Medical Science. 2015; 22(7): 67-74.
12. Majeedi Q. Quality standards of Indian medicinal plants. ICMR. 2006; 4; 18-27.
 13. Predrag L, Hassan A, Irina P, Uri C, Omar S, Khalid AS & Arie B. Antioxidant activity and cytotoxicity of eight plants used in traditional Arab medicine in Israel. Journal of ethnopharmacology. 2005; 99 (1); 43 47.
 14. Yi T, Wen J, Golan-Goldhirsh A & Parfitt DE. Phylogenetic and reticulate evolution in *Pistacia* (Anacardiaceae). Am J Bot. 2008; 95: 241-51.
 15. Palevitch D & Yaniv Z. Medicinal plants of the holy land. Modern publishing house, Telaviv, Israel. 2000.
 16. Parvardeh S, Niapoor M, Nassiri Asl M, Hosseinzadeh H. Antinociceptive. Anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Pistacia Vera* L. gum extract in mice and rat. Journal of Medicinal Plants. 2002. 4 (4); 58-67.
 17. Fillippos K, Koliakou K, Stefans KP, Jannis K & Theodora CP. Effect of mastic gum *Pistacia lentiscus* var. chia on innate cellular immune effectors. European J of gastroenterology and hepatology. 2009. 21 (2); 143-149.
 18. Remila S, Atmani-Kilani D, Delemasure S, Connat J, Azib L, Richard T & Atmani D. Antioxidant, cytoprotective, anti-inflammatory and anticancer activities of *Pistacia lentiscus* (Anacardiaceae) leaf and fruit extracts. European Journal of Integrative Medicine. 2015. 7; 274-286.
 19. Kordali S, Cakir A, Zengin H & Duru ME. Antifungal activity of the leaves of three *Pistacia* species grown in Turkey. Fitoterapia. 2003. 74; 164-167.
 20. Mansoor S, Al-Said A, Ageel M, Parmar MS, Tariq M. Evaluation of mastic, a crude drug obtained from *Pistacia lentiscus* for gastric and duodenal anti-ulcer activity. Journal of Ethnopharmacology. 1986. 15(3); 271-278.
 1. Bahmani M, Shirzad H, Majlesi M, Shahinfard N & Rafieian-kopaei. A review study on analgesic application of Iranian medicinal plants. Asian Pac J Med. 2014; 7(1): S43-S53.
 2. Steed CE. The anatomy and physiology of pain. Basic sci. 2009; 27(12): 507-511.
 3. Clay FJ, Watson WL, Newstead SV, McClure RJ. A systematic review of early prognostic factors for persisting pain following acute orthopedic trauma. Pain Res Manag. 2012; 17(1): 35-44.
 4. Asghari moghadam MA, Karami B & Rezaei S. Prevalence of pain in a lifetime, chronic pain continuously and some of the features associated with it. J Psychology. 2002; 6(1): 30-51.[persian]
 5. Azizpour Y, Hemmati F & Sayehmiri K. Prevalence of one-year back pain in Iran: a systematic review and metaanalysis. Iran Occupational Health, 2014; 11(1): 1- 12. [persian]
 6. Amini Y, Molodi R, Izadpanah E & Hassanzadeh K. N-Acetylcysteine Provides Analgesic Effect in Rats. Journal of Isfahan Medical School. 2013. 31(257); 30.
 7. Ropper AH, Samuels MA & Klein JP. Adams & Victor's Principles of Neurology. 10th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2014.p. 318-356. 9.
 8. Paschal AM, Rush SE & Sadler T. Factors associated with medication adherence in patients with epilepsy and recommendations for improvement. Epilepsy Behav. 2014. 31; 346-50.
 9. Singh E, Sharma S, Dwivedi J & Sharma S. Diversified potentials of *Ocimum sanctum* Linn (Tulsi): An exhaustive survey. J Nat Prod Plant Resour. 2012; 2(1): 39-48.
 10. Noori Moogah S, Kameli M & Khanehzad M. Comparative Evaluation of the Effect of *Malva sylvestris* and Bromhexine on Mucociliary System of Trachea in Chicken. JMP. 2013. 2(46);150-155.
 11. Jalayer Naderi N, Niakan M & Mohammadi Motlagh M. Determination of Antibacterial Ac-

- Hosseinzadeh H. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of *Perovskia abrotanoides* aerial part extracts in mice and rats. *Journal of Medicinal Plants*. 2002. 1 (4); 8.
33. Hajiaghache R, Rezazadeh Sh, Ghafarzadegan R & Mohamadnejad A. Effect of Different Incoming Feeds, Defatting Procedures and Solvents on Producing of Standard Silymarin Extract. *Journal of Medicinal Plants*. 2018. 17 (66); 167-175.
34. Dubuisson D & Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain*. 4 (2):161-74.
35. Nassiri Asl M, Parvardeh S, Niapour M & Hosseinzadeh H. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of *Perovskia abrotanoides* aerial part extracts in mice and rats. *Journal of Medicinal Plants*. 2002. 1 (4): 8.
36. Azadbakht M, Hosseini AS, Fakhri M. Necessity of standardization of medicinal plant extracts in investigations and the manner to perform it. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2017. 23 (152); 8-17.
37. Kang JS, Wanibuchi H, Salim EI, Kinoshita A & Fukushima S. Evaluation of the toxicity of mastic gum with 13 weeks dietary administration to F344 rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2007. 45 (3): 494-501.
38. Parvardeh S, Niapour M, NasiriAsl M & Hoseinzadeh H. Evaluation of analgesic, anti-inflammatory and acute toxicity effects of hydroalcoholic extract of pistachio gum in mice and rats. *Quarterly Journal of Medicinal Plants*. 2002. 4.
21. Boulebda N, Belkhiri A, Belfadel F, Bensegueni A & Bahri L. Dermal Wound Healing Effect of *Pistacia lentiscus* Fruit's Fatty Oil. *Pharmacognosy Research*. 2009. 1(2); 66-71.
22. Balan KV, Prince J, Han Z, Dimas K, Cladaras M & Wyche JH. Anti-proliferative activity and induction of apoptosis in human colon cancer cell treated in vitro with constituents of a product derived from *Pistacia lentiscus* var chia. *Phytomedicine*. 2007. 14(4); 263-272.
23. Maxia A, Sanna C, Frau MA, Piras A, Karchuli MS, Kasture V. Anti-inflammatory activity of *Pistacia lentiscus* essential oil: involvement of IL-6 and $Tnf-\alpha$. *Natural Product Communications*. 2011. 6 (10).
24. Fuerestion M. Definition of Pain. *Hand book of pain management*. ed. Tollision. CD. Sattreh waite, J.R.Tallision, J.W. Williams and Wilrins. Baltimere. 1999. 3-5.
25. Bonica JJ. Ed. History of Pain concepts and therapies. *The management of pain*. 2nd Ed. Volume 1. Lea & Febriger, Philadelphia, 1998. 1-7.
26. platt DR. Pain in Comprehensive pharmacy review. Shrgel, Ed., 2nd End., Hardwal publishing, Philadelphia, 1994, 839.
27. Sternbach, R.A., Acute versus chronic pain. In :Text book of pain, Wall, PD, Melzak. R., Eds., 2nd Edn., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1998, 242.
28. Avicenna. *Al-Qanun fi al-Tibb* (The Canon of Medicine). 9th ed. Translated by: A Sharafkandi. Tehran: Soroush press; 2016. Vol. 2. P 214
29. Muvaffagh Heravi A. *Al-Abniyeh an Hagahyegh al-Advyeh*. Manuscript edits: A Bahmanyar, H Mahbobi ardakani. 2nd Ed. Tehran: Tehran University Press; 1992, p. 317.
30. Aghili Khorasani Shirazi MH. *Makhzan Aladviyeh*. 3th ed. Kalkateh, India. kalkateh publication. 1844. P.836
31. Comar kM, Killby DF. Herbal remedies in Gastroenterology. *Journal of clinical gastroenterology*. 2005. 39 (6); 457-468.
32. Nassiri Asl M, Parvardeh S, Niapour M &