

Original Article

Antinociceptive Effect of Hydroalcoholic Extract of *RHUS CORIARIA L.* in Adult Male Rat

Saeed Mohammadi

Department of Biology, School of Basic Sciences, Islamic Azad University of Hamadan, Hamadan, Iran

Received: 10 May, 2014 Accepted: 24 Jul, 2014

Abstract

Backgrounds and Objectives: Application of herbal plants instead of synthetic drugs has been increasing in recent years because of their lower side-effects and high varieties of efficient components. In this investigation, analgesic effects of hydroalcoholic leaf extract of *RHUS CORIARIA* (HRC) were studied on male rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 42 adult male rats were divided into 7 groups: control, HRC (80, 100 and 300 mg/kg, i.p.), Morphine (1mg/kg, i.p.), aspirin (1mg/kg, i.p.), and naloxone (1 mg/kg, i.p.). The analgesic effects of HRC were assessed with writhing, tail-flick and formalin tests. The data were compared with One-way ANOVA test.

Results: HRC significantly inhibited the number of contractions induced by acetic acid. All doses of HRC showed antinociceptive activity in the tail flick model. In formalin test, the highest effect observed was at the dose of 300 mg/kg ($P<0.01$). Administration of naloxone inhibited the antinociceptive effect of HRC.

Conclusions: The obtained data suggest analgesic effects for HRC, which may be mediated via both peripheral and central mechanisms. The presence of flavonoids might be responsible for the antinociceptive activity of this plant.

Keywords: Hydroalcoholic extract, *RHUS CORIARIA*, Medicinal plants

*Corresponding author:

E-mail: mohammadi.saeed53@gmail.com

مقاله پژوهشی

اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی گیاه سماق در موش صحرایی نر بالغ

سعید محمدی

گروه بیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران

دریافت: ۹۳/۲/۲۰ پذیرش: ۹۳/۵/۲

چکیده

زمینه و اهداف: کاربرد گیاهان دارویی به جای داروهای سنتتیک در سال‌های اخیر به دلیل عوارض جانبی کم و تنوع ترکیبات موثره گیاهان افزایش یافته است. در طی این تحقیق، اثر ضددردی عصاره هیدروالکلی برگ گیاه سماق در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ۴۲ سر موش صحرایی نر در ۷ گروه شامل گروه‌های: کنترل، گروه‌های تیمار شده با عصاره (۱۰۰، ۳۰۰ و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و درون صفاقی)، مورفین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و درون صفاقی)، اسپرین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و نالوکسان (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به همراه دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره استفاده شد. به منظور ارزیابی اثرات ضددردی عصاره از آزمون‌های ریتینگ، تیل فلیک و فرمالین استفاده شد. داده‌ها با کمک آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه تحت بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: عصاره هیدروالکلی برگ سماق به طور معنی‌داری تعداد انقباضات القاء شده به وسیله اسید استیک را مهار کرد. در تست تیل فلیک همه دوزهای عصاره فعالیت ضد دردی را نشان دادند. در تست فرمالین بیشترین فعالیت ضد دردی مربوط به دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره با $P < 0.01$ بود. استفاده از نالوکسان توانست اثر ضد دردی عصاره را مهار کند.

نتیجه‌گیری: داده‌های حاصله نشان‌دهنده اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی برگ سماق است، که ممکن است به واسطه هر دو مکانیسم مرکزی و محیطی باشد. وجود فلاونوئیدها ممکن است مسئول ایجاد فعالیت ضد دردی این گیاه باشد.

کلید واژه‌ها: درد، عصاره هیدروالکلی، سماق، گیاهان دارویی

نویسنده رابط: mohammadi.saeed53@gmail.com

مقدمه

درد یک مشکل جدی در پزشکی و یک حس پیکری شبیه لمس، فشار و موقعیت است که نقش حفاظتی مهمی را به منظور اجتناب یا درمان آسیب‌های بالقوه و یا واقعی بافت دارد. امروزه برای کنترل درد بیشتر از داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی و یا داروهای اویپوئیدی استفاده می‌شود اما این داروها دارای عوارض جانبی نسبتاً زیادی بوده که در مجموع باعث شده است که انسان به دنبال داروهای جدیدتری باشد تا علاوه بر داشتن عوارض جانبی کمتر، ارزان و در دسترس هم باشند (۱). استفاده از گیاهان دارویی به منظور درمان درد و التهاب در طب سنتی ایران نوعی رسم و عادت می‌باشد حال آنکه در بیشتر موارد منشا و اساس فعالیت این گیاهان ناشناخته مانده است. لیکن ارزیابی اثرات داروشناسی عصاره خالص این گیاهان می‌تواند به عنوان یک راهبرد پژوهشی منطقی به منظور یافتن داروهای جدید باشد (۲ و ۳). گیاهان متعلق به خانواده آناکاردیاسه (Anacardiaceae)

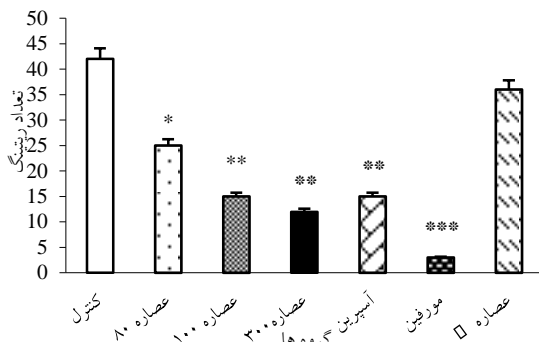
درد یک مشکل جدی در پزشکی و یک حس پیکری شبیه لمس، فشار و موقعیت است که نقش حفاظتی مهمی را به منظور اجتناب یا درمان آسیب‌های بالقوه و یا واقعی بافت دارد. امروزه برای کنترل درد بیشتر از داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی و یا داروهای اویپوئیدی استفاده می‌شود اما این داروها دارای عوارض جانبی نسبتاً زیادی بوده که در مجموع باعث شده است که انسان به دنبال داروهای جدیدتری باشد تا علاوه بر داشتن عوارض

انجام شد (۱۳). حیوانات در ۷ گروه ۶ تایی شامل: گروه کنترل (تحت اثر نرمال سالین)، گروه تحت اثر مورفین (۱ میلی گرم بر کیلوگرم)، گروه تحت اثر اسپرین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، اثر گروه‌های تیمار شده با دوزهای کم، متوسط و زیاد گیاه سماق (به ترتیب به مقدار ۸۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و گروه تیمار شده با نالوکسان (۱ میلی گرم بر کیلوگرم) به همراه دوز متوسط عصاره (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. همه تزریقات به صورت درون صفاقی (IP) انجام شد. در روز آزمایش به منظور عادت کردن حیوانات به محیط، هر یک از آنها ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش در جعبه استاندارد شیشه‌ای مذکور قرار داده شدند. عصاره هیدروالکلی برگ گیاه مذکور در مقادیر مشخصی از سرم فیزیولوژیک استریل حل و با دوزهای ۸۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی-گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی تزریق گردید. پس از گذشت ۱۵ دقیقه اسید استیک به حجم ۰/۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن با غلظت ۰/۶ درصد تزریق شد و بلافاصله پس از تزریق درون صفاقی اسید استیک، تعداد انقباضات شکمی (به گونه‌ای که هر دو پای موش کاملاً کشیده گردد) به مدت ۳۰ دقیقه شمارش گردید. در ضمن هر حیوان فقط یکبار مورد استفاده قرار گرفت (۱۴). در گروه کنترل نیز بعد از تزریق درون صفاقی سالین تست ریتینگ انجام شد. این آزمایش با استفاده از دستگاه تیل فلیک، مدل (TF-5500) ساخت شرکت برج صنعت ایران انجام گرفت. آزمون بر اساس مدل ارائه شده قبلی انجام شد (۱۵). شدت نور مورد استفاده برابر با ۷ (درجه روی دستگاه) بود و از مدت زمان مرجع ۱۰ ثانیه به عنوان زمان قطعی نور دهی (Cut off time) استفاده شد. یعنی چنانچه حیوان تا مدت ۱۰ ثانیه پس از تابش نور سوزان، دم خود را نمی‌کشد، به منظور جلوگیری از آسیب بافتی، محرک قطع می‌شد. حیوان به صورت افقی در محفظه مخصوص نگهداری حیوان قرار گرفت و دم آن آزاد بود. مدت زمان تاخیر در کشیدن دم در سه مرتبه و به فاصله دو دقیقه، قبل و ۲۰ دقیقه بعد از تزریق دارو یا عصاره اندازه‌گیری شده و میانگین آنها به عنوان زمان تاخیر قبل و بعد از دارو محسوب و ثبت گردید. مورفین به صورت درون صفاقی به حیوانات تزریق شده و زمان جهش دم در حیوانات ثبت شد. در این آزمایش از مدل پیشنهادی دابسون و دنیس (Dubuisson & Dennis) به منظور ارزیابی درد مزمن استفاده شد. بدین صورت که حیوانات ۱ ساعت قبل از تست به منظور عادت کردن با شرایط آزمایش به داخل جعبه مخصوص تست فرمالین منتقل شدند؛ این جعبه مخصوص از جنس پلکسی گلاس (Plexiglas) و در ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ ساخته شده بود و به منظور مشاهده بهتر حرکات حیوان، آینه‌ای با زاویه ۴۵ درجه زیر آن و روبروی فرد مشاهده کننده قرار می‌گرفت. ۳۰ دقیقه پس از تزریق درون صفاقی دارو، ۵۰ میکرولیتر فرمالدئید ۲/۵ درصد به کف پای راست حیوان به صورت زیرجلدی تزریق شد و حیوان مجدداً به جعبه مخصوص تست برگردانده شد و رفتار حیوان مورد بررسی قرار گرفت و به صورت زیر برای مدت ۶۰ دقیقه نمره‌گذاری شد، به نحوی که هر ۱۵ ثانیه یک بار پاسخ حرکتی درد به صورت اعداد ۰، ۱، ۲، و ۳ به

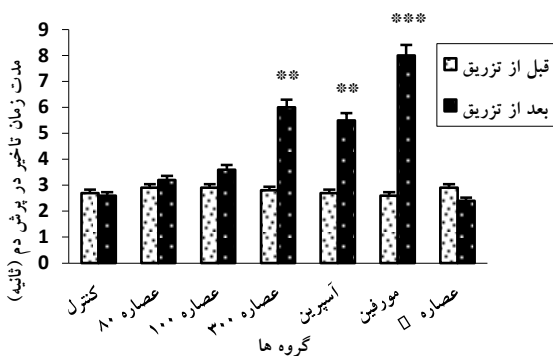
دارای خواص فارماکولوژیک متنوعی از جمله: خواص ضد دردی، ضد التهابی و تب بری می‌باشند (۴). گیاه دارویی سماق سوریه‌ای، با نام علمی روس کوریاریا (*RHUS CORIARIA*)، متعلق به خانواده آناکاردیاسه با ۲۵۰ گونه می‌باشد (۵) و نام آن، از کلمه سماقا (*sumaga*) به معنای قرمز مشتق شده است (۶). گیاهی با ساقه شیرابه‌ای، برگ‌های ساده یا مرکب، گل‌های کوچک و میوه خوشه‌ای مترکم می‌باشد (۷) و به طور وسیعی در مناطق مدیترانه-ای، عراق و ایران رشد می‌کند. در طب سنتی از آن به عنوان: ضد باکتری، ضد اسپاسم، ضد ویروس و ضد التهاب استفاده می‌شود و دارویی برای درمان تب، اسهال، بیماری‌های گوارشی و درماتیت می‌باشد (۸ و ۹). در طب نوین نیز اثرات ضد میکروبی و ضد اکسیدانی آن به اثبات رسیده است (۱۰-۱۲). پیرو ادعای طب سنتی در جهت خواص ضد التهابی این گیاه و با توجه به ارتباط شدید فرآیندهای التهابی با درد و نیز به دلیل عدم وجود گزارشی مبنی بر مطالعه اثر ضد دردی این گیاه در پایگاه‌های داده‌ای معتبر جهان و ایران در این پژوهش، اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی برگ گیاه سماق با استفاده از تست‌های فرمالین، ریتینگ و تیل فلیک مورد بررسی قرار گرفت. مقدار ۱ کیلوگرم برگ تازه گیاه سماق در مرداد ماه سال ۱۳۹۲ تهیه و سپس توسط گیاه شناس دانشگاه بوعلی سینا همدان مورد تایید قرار گرفت (شماره ثبت هرباریوم: ۳۱۴۷۶). برگ‌های سماق در دمای اتاق (۲۵ درجه) و در سایه خشک گردید. سپس توسط آسیاب مکانیکی به صورت پودر خشک در آمد. مقدار ۱۰۰ گرم از پودر برگ خشک شده گیاه را در یک لیتر متانول ۸۰ درصد به مدت ۷۲ ساعت قرار داده شد، تا مواد موثره‌ی مورد نیاز استخراج شود. مخلوط حاصل پس از صاف شدن در دستگاه روتاری قرار داده شد و سپس حلال آن جدا گردید و به مدت یک هفته دیگر در زیر هود در درون یک ظرف پتری به منظور خشک شدن قرار داده شد. پس از گذشت یک هفته، از آنچه در ته ظرف باقی مانده بود (عصاره گیاه)، به منظور تیمار رت‌های نر با دوزهای مختلف عصاره در مقدار مناسب سرم فیزیولوژی (کلرو سدیم ۰/۹ درصد) حل شد.

مواد و روش‌ها

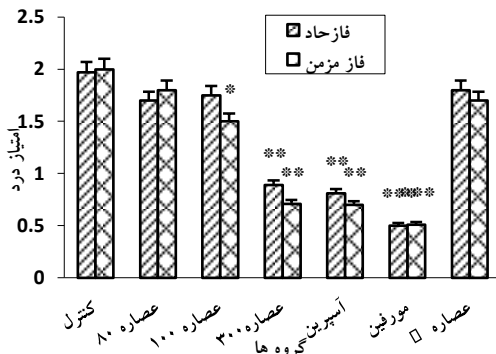
۴۲ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار (۲۵۰-۲۲۰ گرم) از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند و در شرایط استاندارد اتاق حیوانات تحت دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی: ۱۲ ساعت تاریکی (شروع دوره روشنایی از ساعت ۷:۰۰ صبح)، شرایط دمایی 22 ± 1 درجه سانتی‌گراد) و رطوبت نسبی ۵۵-۵۰ درصد نگهداری شدند. حیوانات با دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص در قفس‌های فلزی نگهداری می‌شدند. حیوانات حداقل ۲ ساعت قبل از انجام آزمایش به شرایط آزمایشگاه عادت داده شدند. آزمایش مورد نظر بین ساعات ۸:۰۰ صبح تا ۱۲:۰۰ ظهر انجام شد. آزمایشات مورد تایید شورای پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران قرار گرفته بر طبق دستورالعمل‌های اخلاقی انجمن بین‌المللی مطالعه درد (International Association for Study of Pain) در مورد حیوانات آزمایشگاهی



نمودار ۱: مقایسه میانگین تعداد ریتینگ موش صحرایی نر با غلظت های مختلف عصاره ی برگ گیاه سماق در آزمون اسید استیک. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ و *** $P < 0.001$ اختلاف معنی دار با گروه کنترل.



نمودار ۲: مقایسه زمان جهش دم در بین گروه‌های مورد آزمایش در قبل و بعد از تیمار با عصاره. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ و *** $P < 0.001$. تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل.



نمودار ۳: مقایسه میانگین نمره درد موش صحرایی نر با غلظت های مختلف عصاره ی برگ گیاه سماق در آزمون فرمالین. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ و *** $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل.

بحث

مدیریت و درمان درد به دلیل خطرات احتمالی که در ارتباط با مسمومیت های ناشی از مداخلات دارویی ایجاد می شود، کار بسیار مشکلی است (۱۸). داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) نظیر آسپرین به طور وسیعی در درمان درد استفاده می گردد اما اغلب سبب آسیب های گوارشی می گردند (۱۹). به منظور یافتن دارویی با خواص ضد دردی موثر و بی خطر در درمان درد، عصاره هیدروالکلی سماق مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاصل از پژوهش حاضر اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی برگ گیاه سماق را تایید می کند. در این تحقیق از تست های استاندارد

این صورت ثبت گردید: عدد صفر، در مواردی که حیوان هنگام راه رفتن تعادل کامل داشت و وزنش روی هر دو پا توزیع شده بود؛ عدد ۱، برای هنگامی که حیوان وزن بدن خود را روی پای تزریق شده، تحمل نمی کرد و یا از پای تزریق شده مراقبت می کرد؛ عدد ۲، برای وقتی که حیوان پنجه دردناک را بلند می کرد و هیچ گونه تماسی با کف محفظه نداشت؛ عدد ۳، برای زمانی که حیوان پنجه دردناک را می لیسید، می جوید یا به شدت تکان می داد. میانگین ۵ دقیقه ابتدای هر تست به عنوان فاز اول تست فرمالین (فاز حاد) و میانگین ۶۰-۱۵ دقیقه تست به عنوان فاز دوم تست فرمالین (فاز مزمن) محسوب شد (۱۶). داروهای مورفین سولفات، نالوکسان و آسپرین، از دارو پخش (ایران) و اسید استیک و فرمالین از شرکت Merck آلمان تهیه شد. تعیین سمیت حاد بر اساس مدل آزمایشگاهی قبلی به انجام رسید (۱۷). دوزهای مختلف عصاره به صورت درون صفاقی و مجزا به موش های صحرایی نر تزریق شدند. میزان مرگ و میر حیوانات تا ۷۲ ساعت بعد از تزریق شمارش گردید و سمیت حاد عصاره گیاه تعیین گردید. داده ها به صورت میانگین خطای استاندارد از میانگین $\text{mean} \pm \text{S.E.M}$ ارائه شده و از تحلیل واریانس یک طرفه (one way anova) استفاده گردید و به دنبال آن از آزمون توکی (Tukey) استفاده شد. پس از به دست آوردن اطلاعات از گروه های آزمایشی مختلف، نتایج گروه های فوق تجزیه و تحلیل و $P < 0.05$ به عنوان شاخص معنی دار بودن مطرح گردید. برای تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS استفاده شد.

یافته ها

نتایج این مطالعه در تست ریتینگ نشان داد که تزریق دوز ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم با $P < 0.01$ و دوزهای ۸۰ و ۳۰۰ با $P < 0.01$ عصاره هیدروالکلی سماق در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد. همچنین مقایسه تعداد ریتینگ در بین گروه های مورفین و آسپرین نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد به ترتیب با: $P < 0.001$ و $P < 0.01$ (نمودار ۱). در این تست، تزریق دوز ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی سماق با $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد. از سویی تزریق مورفین، و آسپرین نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی داری را نشان داد به ترتیب با: $P < 0.001$ ، $P < 0.01$ (نمودار ۲). در تست فرمالین، تزریق دوز ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره، آسپرین و تزریق مورفین سبب کاهش نمره درد در فاز حاد این تست گردید به ترتیب با: $P < 0.01$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.001$. این درحالی است که تزریق دوزهای ۱۰۰ و ۳۰۰ عصاره هر دو سبب کاهش معنی دار درد در فاز مزمن این تست شدند به ترتیب با: $P < 0.05$ و $P < 0.01$. همچنین تزریق آسپرین و مورفین نسبت به گروه کنترل، در فاز مزمن این تست کاهش معنی داری را نشان داد به ترتیب با: $P < 0.01$ و $P < 0.001$ (نمودار ۳). میزان دوز کشنده ۵۰ درصد عصاره به صورت داخل صفاقی ۵۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم بود.

از نالوکسان (یکی از داروهای آنتاگونیست سیستم اوبیوئیدی) استفاده شد که از فعال شدن رسپتورهای اوبیوئیدی جلوگیری می‌کند (۲۶). نتایج مطالعه کنونی نشان می‌دهد که نالوکسان موجب کاهش اثر ضددردی عصاره می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد که اثر عصاره گیاه در تسکین درد، به واسطه گیرنده‌های اوبیوئیدی باشد. فعالیت بیولوژیک و یا درمانی گیاهان دارویی ارتباط نزدیکی با ترکیبات شیمیایی موجود در آنها دارد (۲۷). سماق دارای ترکیبات فلاونوئیدی چون: ایزوکوئرستین، میریسیترین، میرستین، کوئرستین، کوئرستین، اسید تانیک و نیز تانن می‌باشد (۸) و از طرفی فلاونوئیدهای گوناگون قبلا گزارش تاثیر ضد التهابی و ضد دردی داشته اند (۲۸). نتایج نشان داده‌اند که فلاونوئیدها با مهار فعالیت گیرنده N-متیل-D-آسپاراتات، سبب کاهش کلسیم داخل سلولی می‌گردد و به دنبال آن فعالیت آنزیم سنتزکننده نیتریک اکساید و فسفولیپاز A₂ وابسته به کلسیم کاهش می‌یابد. در نتیجه با کاهش نیتریک اکساید و پروستاگلاندین‌ها، به ویژه پروستاگلاندین E₂ و F_{2α}، اثرات ضد دردی خود را نشان می‌دهند (۲۹). همچنین گزارش‌هایی مبنی بر نقش تانن‌ها در ایجاد اثرات ضد دردی و ضد التهابی وجود دارد (۳۰). بنابراین بخش دیگری از اثرات ضد دردی عصاره گیاه می‌تواند به دلیل وجود تانن‌های موجود در آن باشد.

نتیجه‌گیری

در یک جمع‌بندی کلی، به نظر می‌رسد اثرات ضد دردی سماق مرتبط با فلاونوئیدهای موجود در آن باشد. در این مطالعه کاهش دل پیچه، افزایش زمان پرش دم و مهار هر دو فاز درد فرمالین اثرات ضد دردی آن را تایید می‌کند. در خاتمه نتیجه‌گیری می‌شود که عصاره هیدروالکلی سماق، واجد تاثیرات ضد دردی است که احتمالاً به علت مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها و مهار سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌باشد. بنابراین عصاره به صورت بالقوه می‌تواند در کنترل بیماری‌های دردناک به کار برده شود.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد می‌باشد. بدینوسیله مراتب تقدیر و تشکر را از همکاری صمیمانه جناب آقای مسعود محمدی و تمامی همکاران و کسانی که در این امر ما را یاری نموده‌اند اعلام می‌داریم.

ریتینگ، تیل فلیک و فرمالین به منظور بررسی اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی گیاه سماق استفاده گردید. یکی از مهم ترین تست هایی که به منظور غربالگری ترکیبات ضددردی احتمالی استفاده می‌شود، تست ریتینگ می‌باشد که در آن از اسید استیک استفاده می‌شود و نیز یک تحریک شیمیایی است که به طور گسترده به منظور ارزیابی فعالیت ضددردی محیطی استفاده می‌شود (۲۰). طبق نمودار شماره ۱، عصاره هیدروالکلی گیاه سماق مانع دل پیچه ناشی از اسید استیک گردید لذا حدس زده می‌شود که اثرات تسکینی آن با مکانیزم‌های محیطی حمایت می‌گردد. تزریق درون صفاقی اسید استیک می‌تواند سبب ایجاد التهاب حاد صفاق شود (۲۱). در این مدل، به نظر می‌رسد که اثرات ضد دردی محیطی گیاه سماق به طور غیر مستقیم به وسیله مدیاتورهای داخلی نظیر برادی کینین، سرتونین، هیستامین، ماده P و پروستاگلاندین‌ها ایجاد شده باشد، چرا که همه این مدیاتورها با تحریک نورون های دردزای محیطی در ارتباط می‌باشند (۲۰). تست تیل فلیک که در آن از تحریکات حرارتی استفاده می‌شود، از مهم ترین پارامترها در ارزیابی فعالیت ضددردی می‌باشد (۱۵). نتایج مطالعه کنونی با توجه به نمودار شماره ۲ نشان می‌دهد که تزریق دوزهای متوسط و زیاد عصاره موجب کاهش درد ناشی از محرک حرارتی در آزمون تیل فلیک می‌گردد. از آنجا که تست تیل فلیک به منظور بررسی رفلکس‌های نخاعی و شناسایی مسیر ضد دردی مرکزی استفاده می‌شود (۲۲)، می‌توان پیشنهاد کرد که عصاره سماق اثر ضددردی خود را از طریق سیستم عصب مرکزی اعمال می‌کند. مزیت استفاده از مدل ارزیابی‌کننده درد فرمالین این است که می‌تواند ترکیباتی که از طریق مسیر درد مرکزی اثر می‌کنند را از درد محیطی تشخیص دهد (۲۳). تزریق زیر جلدی فرمالین سبب ایجاد دو فاز مختلف دردزا می‌شود. فاز اول، فاز نوروژنیک (حاد) می‌باشد که در پیرامون نورون‌های فعال درد زا تحت اثر مستقیم فرمالین ایجاد می‌شود و فاز دوم که فاز التهابی (مزمن) نام دارد، در اثر فعال‌سازی نورون‌های شاخ شکمی در سطح نخاع ایجاد می‌شود (۲۴). نتایج حاصله از نمودار ۳، نشان می‌دهد که عصاره سماق، اثر مهاری بر درد اعمال می‌کند، البته این اثر به نحوی است که فاز مزمن را بیشتر از فاز حاد کاهش می‌دهد. مهار فاز مزمن تست فرمالین توسط عصاره، می‌تواند به علت التهاباتی باشد که سبب آزاد شدن ترکیباتی چون پروستاگلاندین های F_{2α} و E₂ شود که حداقل در برخی مقادیر می‌تواند باعث حساس سازی نورون‌های درد زای مرکزی شود (۲۵). به منظور ارزیابی تداخل سیستم اوبیوئیدی در اثر ضد دردی عصاره این گیاه

References

- Baker MD, Wood JN. Involvement of Na⁺ channels in pain pathways. *Trends Pharmacology Sci* 2001; **22**: 27-31.
- Javan M, Ahmadiani A, Semnianian S, Kamalinejad M. Ant nociceptive effects of Trigon Ella foenum/graecum leaves extract. *J Ethnopharmacol* 1997; **58**: 5-129.
- Nafisy AT. *A Review of Traditional Medicine in Iran*. Isfahan University Publications, Isfahan, 1989; **8**(11): 121.
- Netoa AG, Costa C. Analgesic and anti-inflammatory activity of a crude root extract of *Pfaffia glomerata* (Spreng) Pedersen. *J Ethnopharmacol* 2005; **96**: 87-91.

5. Encyclopedia Britannica, Anacardiaceae, 2008. Available from: [http:// original.britannica.com/ eb/ article-9007316.html](http://original.britannica.com/eb/article-9007316.html) (Access October 2008).
6. Wetherilt H, Pala M. Herbs and spices indigenous to turkey In Choriambus. *Dev Food Sci* 1994; **18**: 285-307.
7. Andrade SF, Cardoso LG, Carvalho JC, Bastos JK. Antimicrobial activities of extract, fractions and populous acid from leaf of *Rhus coriaria*. *J Ethnopharmacol* 2011; **109**, 464-471.
8. Duke JA, JoBogenschutz M, DuCellier J, Duke P. CRC Handbook of Medical Plant. 1st ed. Boca Raton, CRC Press, 2003; PP: 269-270.
9. Brunke EJ, Hammerschidt G, Schamus A. The essential oil of *Rhus coriaria* L. Fruits. *Flavour Frag J* 2009; **8**: 209-214.
10. Nasar SM and Halkman AK. Antimicrobial effect of water extract of sumac (*Rhus coriaria* L.) on the growth of some food borne bacteria including pathogens. *Int. J. Food Microbiol* 2011; **97**: 63-69.
11. Ozcan M, Haciseferogullari H. A condiment sumac fruits (*Rhus coriaria* L.): some physico-chemical properties. *Bulg. J. Plant Physiol* 2004; **30**: 74-84.
12. Kosar M, Bozan B, Temelli F, Baser KH, Antioxidant activity and phenolic composition of sumac (*Rhus coriaria* L.) extracts. *Food chem* 2007; **103**: 952-959.
13. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983; **16**: 109-111.
14. Collier HOJ, Dinneen LC, Johnson CA, Schneider C. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *Br J Pharmacology* 1968; **32**: 295-310.
15. D'Amour FE, Smith DL. A method of determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 1941; **27**: 74-77.
16. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effect of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 1977; **4**: 161-174.
17. Lorke DA. New approach to acute toxicity testing. *Arch of Toxicology* 1983; **54**(4): 275-287.
18. Sam R. Integrated pain management: using omega 3 fatty acids in a natur-opathic model. *Pain* 2008; **12**: 105-108.
19. Fiorucci S, Antonelli E, Morelli A. Mechanism of non-steroidal anti-inflammatory drug-gastropathy. *Digestive and Liver Disease* 2001; **33**: 35-43.
20. Negus SS, Vanderah TW, Brandt MR, Bilsky EJ, Becerra L. Preclinical assessment of candidate analgesic drugs: recent advances and future challenges. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; **19**(2): 507-514.
21. Koster R, Anderson M, De Beer EJ. Acetic acid for analgesic screening. *Federation Proceedings* 1959; **18**(1): 412-417.
22. Jensen TS, Yaksh TL. Comparison of ant nociceptive action of morphine in the periaqueductal gray, medial and paramedial in rat. *Brain Res* 1986; **63**(1): 99-113.
23. Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 1992; **51**(1): 5-17.
24. Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain* 1989; **38**(3): 347-352.
25. Verma PR, Joharapurkar AA, Chatpalliwar VA, Asnani A. Antinociceptive activity of alcoholic extract of *Hemidesmus indicus* R.Br. in mice. *J Ethnopharmacol* 2005; **102**(2): 298-301.
26. Borrás MC, Becerra L, Ploghaus A, Gostic JM, Dasilva A, Gonzalez RG, et.al. fMRI measurement of cans responses to naloxone infusion and subsequent mild noxious thermal stimuli in healthy volunteers. *JN Physiology* 2004; **91**(6): 2723-2733.
27. Hashemi SR, Zulkifli I, Hair B, Farida M, Somchit A. Acute toxicity study and phytochemical screening of selected herbal aqueous extract in broiler chickens. *Int J Pharm* 2008; **4**: 352-360.
28. Carlo DiG, Mascolo N, Izzo AA, Capasso F. Flavonoids, old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci* 1999; **65**(4): 337-353.
29. Woodman OL, Chan E. Vascular and anti-oxidant actions of flavonols and flavones. *Clin. Exp. Pharmacology Physiology* 2004; **31**: 786-790.
30. Starec M, Waitzová D, Elis J. Evaluation of the analgesic effect of RG-tamin using the "hot plate" and "tail flick" method in mice. *Cesk. Farm* 1988; **37**: 319-321.