

تست های حساسیت زایی و تحریک پذیری پوستی حاد بر روی فرآورده موضعی عصاره روغنی شوید (مرهم شوید)

محسن نصری^{الف}، محمود خدادوست^ب، فرزانه غفاری^ب، محمد کمالی نژاد^ج، سید شمس‌ا شریعت پناهی^د، علی دواتی^د، سید علی مظفرپور^ه، سید ناصر استاد^{ه*}

^{الف} مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

^ب گروه تاریخ پزشکی دانشکده طب سنتی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^ج گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^د دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

^ه گروه سم شناسی و داروشناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: التهاب یکی از معضلات شایع پزشکی است. داروهای اصلی با اثرات ضد التهاب موجود شامل NSAIDs و گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند. این داروها خصوصاً در مصرف دراز مدت عوارض قابل توجهی ایجاد می‌کنند. پیشینه‌ی بسیاری از داروهای نوین، ریشه در مکاتب طب سنتی دارد؛ فرآورده‌های دارویی سنتی در بسیاری از جوامع، برای درمان بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند و گرایش به داروهای سنتی و فرآورده‌های طبیعی به ویژه در سال‌های اخیر رو به گسترش بوده است. شوید از جمله گیاهانی است که در طب سنتی ایران به خواص ضد التهابی آن اشاره شده است و اثرات ضد التهاب موضعی عصاره‌ی روغنی این گیاه با استفاده از تست فرمالین در موش صحرایی نیز تأیید گردیده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی سمیت جلدی موضعی این دارو می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، سه گروه چهار تایی خرگوش‌های سفید آزمایشگاهی در گروه‌های کنترل مثبت (Positive control)، تحت نظر (observation) و کنترل منفی (Negative control) برای انجام تست حساسیت جلدی ساده و مکرر (Primary irritation) و ۲۰ سر موش سفید آزمایشگاهی نر از نژاد NMRI جهت تست ایجاد حساسیت (Skin sensitization) مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج: نتایج حاکی از آن است که این فرآورده بدون عارضه و مورد تأیید بوده و در صورت مصرف موضعی بیش از ۲۴ ساعت هیچگونه تحریک پذیری ندارد.

بحث: از آنجایی که بنظر می‌رسد که اثرات ضد التهابی این دارو تأیید شده است و با توجه به اثبات عدم حساسیت زایی و تحریک پذیری آن در مصرف موضعی، که بیانگر دقت بالینی حکمای طب سنتی ایران نیز می‌باشد می‌تواند بعنوان یک داروی ضد التهاب موضعی مناسب مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: التهاب، طب سنتی ایران، شوید.

تاریخ دریافت: بهمن ۹۰
تاریخ پذیرش: تیر ۹۱

مقدمه:

بیماری‌های التهابی حاد و مزمن می‌باشد (۱).
هر چند التهاب به پاکسازی عفونت‌ها کمک کرده و همگام

یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی و سلامت در جهان

با ترمیم، بهبودی زخم را ممکن می‌سازد ولی التهاب و هم ترمیم دارای پتانسیل قابل ملاحظه‌ای برای ایجاد آسیب هستند (۲).

التهاب بخصوص نوع مزمن آن از عوارض شایع بسیاری از بیماریهاست که در آن سیستم ایمنی بدن دچار تضعیف فعالیت می‌شود. این فرایند علاوه بر ایجاد مشکلات عفونی، روند بهبودی بیماریهای وابسته را هم به تعویق می‌اندازد. امروزه با استفاده از داروهای شیمیایی رایج مانند انواع کورتیکوستروئید اگرچه در کاهش میزان التهاب گام‌های موثری برداشته شده، اما عوارض شدید این داروها کاملاً مشخص و اجتناب ناپذیر شده‌اند (۱۳-۳). تحقیقات انجام گرفته و یا در حال انجام سعی دارند روش‌های جدید، بهتر، موثرتر و با عوارض جانبی کمتر را به وجود آورند. به همین دلیل با وجود داروسازی پیشرفته و داروهای شیمیایی فراوان در جهت درمان التهاب و مشکل عدم توانایی موفق درمان التهاب به خصوص نوع مزمن آن و اثرات جانبی گسترده داروهای مصنوعی که گریبان بیماران می‌باشد (۱۴). در این تحقیق سعی شده از گیاهان دارویی به دلیل مقرون به صرفه بودن و هم چنین اثرات جانبی کمتر و از طرفی قابلیت دسترسی آسانتر استفاده شود (۱۵،۱۶).

به عبارتی می‌توان گفت یکی از دلایل توسعه طب سنتی عدم رضایت از درمان‌های طب جدید بخصوص در باب بیماری‌های مزمن و عوارض جانبی داروهای شیمیایی بوده است (۱۷).

و سرعت گرایش عمومی به طب سنتی و استفاده از داروهای گیاهی و به طور کلی فرآورده‌های طبیعی، به ویژه در سال‌های اخیر بیشتر شده است (۱۸).

به همین دلیل استفاده از توانمندی‌های طب سنتی به‌منظور توسعه سلامتی و بهداشت برای سیاستگذاران سیستم بهداشتی در رهنمودهای سازمان جهانی بهداشت مورد تاکید قرار گرفته است (۱۹،۱۶).

با توجه به ریشه ۱۰۰۰۰ ساله طب سنتی ایران (۲۰) لذا جستجو در متون طب سنتی که قرن‌ها مورد استفاده بوده است، راهکار معقولی جهت یافتن داروهای جدید می‌باشد، چرا که استفاده از تجارب سنتی احتمال کشف مواد موثر دارویی را تا ۴۰ درصد افزایش می‌دهد، در حالی که این میزان در پژوهش‌های

اتفاقی فقط ۱ درصد است (۱۶).

بدیهی است مطالعه وسیعتر در منابع طب سنتی ایران، می‌تواند نکات ارزشمندی را در درمان به شیوه سنتی و یافتن داروهای جدید، در اختیار محققین امروز قرار دهد (۲۱،۲۲). از طرفی بسیاری از ساختارهای مولکولی داروهای جدید، برگرفته از اثرات گیاهان دارویی مورد استفاده در مکاتب طب سنتی بوده است (۲۳).

از طرف دیگر، کشف اتفاقی دارو، یک فرآیند زمان‌بر و پرهزینه است، تخمین زده می‌شود که برای ساخت و توسعه یک داروی جدید، به بیش از ۸۰۰ میلیون دلار آمریکا و ۱۰ تا ۱۷ سال زمان نیاز است (۲۴). لذا تعداد کمی از داروها، اجازه توزیع در بازار را پیدا می‌کنند (۲۵). بنابراین راهبرد‌های جدید به سمتی است که فرآیند‌ها را کوتاه کند تا هزینه‌ها کمتر شده و دستیابی به داروهای موثر، آسان‌تر شود (۲۶).

شوید (*Anethum graveolens L.*) از تیره‌ی چتریان است، گیاهی معطر دارای ساقه‌ی توخالی، راست و منشعب، به ارتفاع ۱۲۰-۴۰ سانتی متری می‌باشد. در منابع معتبر طب سنتی ایران به خواص ضد دردی و ضد التهابی این گیاه اشاره شده است (۳۱-۲۷). عصاره‌ی شوید دارای خواص پایین آورنده‌ی چربی و کلسترول خون (۳۲،۳۳)، خواص ضد میکروبی (۳۴،۳۵) و در درمان زخم‌های معده موثر است (۳۶). عصاره این گیاه همچنین سبب بهبود دیابت نوع ۲ (۳۷) و همچنین قادر به از بین بردن اسپاسم عضلانی می‌باشد (۳۸).

اثرات ضد التهابی و ضد دردی عصاره‌ی هیدرو الکلی دانه‌ی شوید نیز به اثبات رسیده است (۳۹). در این مرکز نیز عصاره‌ی روغنی شوید تهیه و خواص ضد التهابی آن در مدل حیوانی نیز تایید گردید. از آنجائیکه پارامترهای مهمی از جمله ایجاد حساسیت و تحریک پوستی از عوامل مهم عدم استفاده از این پماد و طبعا شکست درمانی خواهد بود لذا بر آن شدیم قبل از استفاده‌ی موضعی این روغن در انسان، این موضوع را در حیوانات آزمایشگاهی بررسی نمائیم.

روش‌ها:

روش تهیه عصاره آبی گیاه شوید در پایه روغن کنجد اندام

هوایی تازه گیاه شوید از بازار تهیه و پس از شناسایی دقیق آن، ناخالصی های احتمالی موجود جدا گردید.

گیاه فوق در هرباریوم دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی شناسایی گردید و با شماره هر بار یومی 1702 (Voucher number) ثبت گردید.

100 گرم اندام هوایی تازه گیاه بوسیله دستگاه میکسر چرخ شد و ۰.۴ میلی لیتر آب شوید تهیه گردید.

به میزان آب شبت استخراج شده (۰.۴ میلی لیتر) به همان مقدار روغن کنجد شرکت سمن اضافه شد. مخلوط مورد نظر در دمای ملایم جوشانده شد تا تمامی آب موجود در مخلوط تبخیر گردید و فاز روغنی بدست آمد. از عصاره گیری فوق مقدار ۴۴ گرم محصول بدست آمد.

حیوانات

۱۲ سر خرگوش سفید آزمایشگاهی و ۲۰ سر موش سفید آزمایشگاهی در محدوده ی سنی ۶-۹ هفته و از نژاد NMRI از انستیتو پاستور تهران خریداری شدند. حیوانات دسترسی آزادانه ای به آب و غذا داشتند و در شرایط استاندارد نگهداری می شدند. سپس به طور تصادفی، خرگوش ها در گروه های چهارتایی و موش ها در دو گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. با حیوانات آزمایشگاهی در تمامی مراحل آزمایش بر اساس قانون مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی برخورد می شد (40).

آزمایشات بررسی سمیت جلدی روغن شوید

Skin irritation test

در این مطالعه ۱۲ خرگوش سفید آزمایشگاهی برای انجام تست حساسیت جلدی ساده و مکرر استفاده شده است. خرگوش ها در سه گروه ۴ تایی قرار گرفتند که شامل گروه تحت نظر یا گروهی که در آن ها از روغن شوید استفاده شده است (observation group)، گروه کنترل مثبت (positive control group) و گروه کنترل منفی (placebo negative group) می باشند. در شروع آزمایش موهای سطح پشتی خرگوش ها (حدود ۱۰ درصد از کل سطح بدن) کوتاه شدند و از سطح پوست خرگوش سفید آزمایشگاهی به وسعت شش در ده سانتی متر استفاده گردید. ماده ی مصرفی در گروه کنترل منفی نرمال سالین

حاوی CMC بود و در گروه کنترل مثبت از محلول هیستامین یک دهم درصد تا دو درصد (بر حسب قدرت محصول هیستامین موجود) استفاده شد. پس از مالیدن ماده ی مصرفی (بسته به گروه ماده ی مصرفی متفاوتی استفاده می شود) بر روی منطقه ی پوستی اصلاح شده، این منطقه بوسیله ی گازهای استریلی که تحریک کننده نبودند، پوشش شد. بعد از ۲۴ ساعت، پوشش برداشته شد و منطقه ی تست شده با آب مقطر شستشو داده شد. سپس وجود اریتما و ادم بر سطح پوست حیوانات بر اساس سیستم امتیازبندی Draize (۰: عدم وجود اریتما و ادم، ۱: وجود اریتما و ادم به صورت قابل محسوس، ۲: اریتمای کاملاً مشخص و ادم ضعیف، ۳: اریتمای متوسط تا شدید یا ادم متوسط، ۴: اریتما و ادم شدید) در فواصل ۱، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت مورد بررسی قرار گرفت (41,42).

البته در گروه کنترل مثبت حداقل مشاهده ی ادم و اریتم، با میزان مثبت سه (+++) ضروری می باشد.

Skin sensitization test

به این منظور، ۲۰ سر موش نر از نژاد NMRI استفاده گردید. موش ها به طور تصادفی در دو گروه کنترل و گروه تحت آزمایش قرار گرفتند. Mouse Ear Swelling Test (MEST) از جمله روش هایی است که برای این منظور طراحی و توسط مراکز کنترل استفاده می گردد (42-45). این روش یکی از تست های دقیق، حساس و قابل قبولی می باشد که امکان پیشگویی واکنش های ایمنونولوژیک و حساسیتی، که با تاخیر رخ می دهند را دارا می باشد. در این آزمون نظیر بقیه ی آزمون های ایجاد کننده ی حساسیت، دو مرحله وجود دارد، یکی مرحله ی القاء (induction phase) و دیگری مرحله ی ایجاد حساسیت (challenge phase). در فاز القاء ماده ی مورد نظر در یک حلال مناسب آبی حل و یا سوسپانسیون شده و بر سطح شکم حیوان مالیده می شود، سپس با چسب زخم به مدت سه روز متوالی بسته و پوشیده می شود، پس از برداشتن چسب، محل را خیلی سریع با خشک کن برقی خشک می کنند. در فاز رقابتی، در روز دهم، ماده ی مورد آزمایش را به یک گوش حیوان می مالند و ماده ی حامل را روی گوش دیگر، و دوباره این مواد را سریع خشک می کنند.

ادامه جدول ۱: امتیازات داده شده به اریتم و ادم ایجاد شده در پوست سطح پشتی خرگوش ۴، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از مالیدن روغن شوید (شبت) بر سطح پوست، مقادیر گروه کنترل منفی و گروه کنترل مثبت بعد از مالیدن به ترتیب نرمال سالین و هیستامین است.

حیوان	کنترل مثبت		کنترل منفی		۷۲ ساعت ادم اریتم		۴۸ ساعت ادم اریتم		۲۴ ساعت ادم اریتم		۴ ساعت ادم اریتم	
	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
۱	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
۲	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
۳	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
۴	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

در این مطالعه، سه گروه که تعداد n در هر گروه ۴ سر خرگوش بوده است بررسی شدند. همانگونه که در جداول فوق مشاهده می شود در گروه کنترل مثبت که برای ایجاد حساسیت از هیستامین استفاده شده است اریتم ۴ مثبت و ادم ۳-۴ مثبت مشاهده می شود ولی در گروه شبت و گروه کنترل منفی اریتم و ادم معنی داری مشاهده نشده است.

Skin sensitization test

نتایج حاصل از تست حساسیت زایی نشان دادند که اختلاف معنی داری بین گروه کنترل و گروه آزمایش وجود ندارد (جدول ۲).

جدول ۲: نتایج اندازه گیری ضخامت گوش حاصل از تست ایجاد حساسیت در گروه های کنترل و آزمایش در موش آزمایشگاهی

حیوان	گروه آزمایش		گروه کنترل	
	ضخامت گوش در شروع فاز رقابت (سانتی بعد) (متر)	ضخامت گوش در شروع فاز رقابت (سانتی بعد) (متر)	ضخامت گوش در شروع فاز رقابت (سانتی بعد) (متر)	ضخامت گوش در شروع فاز رقابت (سانتی بعد) (متر)
1	0.185	0.185	0.185	0.195
2	0.185	0.185	0.185	0.19
3	0.19	0.19	0.185	0.185
4	0.185	0.18	0.18	0.19
5	0.19	0.19	0.19	0.195
6	0.18	0.18	0.185	0.185
7	0.19	0.19	0.18	0.185
8	0.195	0.195	0.19	0.19
9	0.195	0.195	0.20	0.20
10	0.18	0.18	0.19	0.19

ضخامت گوش با میکرومتر در ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از آزمایش اندازه گیری می شود. میزان احتمال حساسیت زایی نیز با تزریق موضعی اجوانت کامل فرونت تقویت می گردد (FCA). نتایج هنگامی دارای اعتبار حساسیت زایی می باشد که اختلاف التهاب بیش از پنج درصد باشد.

یافته ها:

Skin irritation test

نتایج حاصل از آزمایش Skin irritation test نشان داد که روغن شوید در صورت مصرف موضعی فاقد خاصیت تحریک موضعی ساده و حساسیت زایی می باشد، همچنین عدم وجود عوارض در مصرف مکرر و مداوم بیش از ۲۴ ساعت قابل توجه می باشد (جدول های ۱، ۲).

جدول ۱: امتیازات داده شده به اریتم و ادم ایجاد شده در پوست سطح پشتی خرگوش ۴، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از مالیدن روغن شوید (شبت) بر سطح پوست، مقادیر گروه کنترل منفی و گروه کنترل مثبت بعد از مالیدن به ترتیب نرمال سالین و هیستامین است.

حیوان	کنترل مثبت		کنترل منفی		۷۲ ساعت ادم اریتم		۴۸ ساعت ادم اریتم		۲۴ ساعت ادم اریتم		۴ ساعت ادم اریتم	
	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
۱	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
۲	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
۳	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
۴	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	

ادامه جدول ۱: امتیازات داده شده به اریتم و ادم ایجاد شده در پوست سطح پشتی خرگوش ۴، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از مالیدن روغن شوید (شبت) بر سطح پوست، مقادیر گروه کنترل منفی و گروه کنترل مثبت بعد از مالیدن به ترتیب نرمال سالین و هیستامین است.

حیوان	کنترل مثبت		کنترل منفی		۷۲ ساعت ادم اریتم		۴۸ ساعت ادم اریتم		۲۴ ساعت ادم اریتم		۴ ساعت ادم اریتم	
	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
۱	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
۲	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
۳	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
۴	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	

بحث و نتیجه گیری:

التهاب بخصوص نوع مزمن آن مشکلات بالینی بسیاری را برای بیماران درگیر با آن بوجود آورده است. به همین منظور علی‌رغم روش‌های جدید و متنوع درمان التهاب یک گستره تحقیقاتی وسیع و پیچیده در این زمینه ایجاد شده است (۱۴). تحقیقات انجام گرفته و یا در حال انجام سعی دارند روشهای جدید، بهتر، موثرتر و با عوارض جانبی کمتر را بوجود آورند. به همین دلیل با وجود داروسازی پیشرفته و داروهای شیمیایی فراوان در جهت درمان التهاب و مشکل عدم توانایی موفق درمان التهاب بخصوص نوع مزمن آن و اثرات جانبی گسترده داروهای مصنوعی که گریبانگیر بیماران می‌باشد (36). در این تحقیق با توجه به اثبات اثرات ضد التهابی عصاره ی روغنی شوید در موش آزمایشگاهی، لازم بود آزمایش تکمیلی دیگری نیز انجام گیرد، این آزمایش در واقع بررسی اثرات سم شناسی موضعی این پماد می‌باشد، تا این اطمینان حاصل شود که این دارو اثرات حساسیتی و یا نامطلوبی را بر روی پوست بر جای نمی‌گذارد. تحقیق حاضر این موضوع را بررسی کرده و یافته های آن نشان می‌دهند که عصاره ی روغنی شوید فاقد عارضه ی ایجاد تحریک موضعی ساده و حساسیت زایی می‌باشد. از آنجایی که این عصاره ی روغنی همانند پماد دیکلوفناک و پیروکسیکام حتی بعد از مصرف به مدت ۷۲ ساعت عارضه ای را ایجاد نمی‌کند می‌تواند از لحاظ درمانی تا حدودی با این داروها برابری کند. در مقایسه با پماد کاپسایسین عصاره ی روغنی شوید می‌تواند بهتر باشد زیرا پماد کاپسایسین به مدت کوتاهی بعد از مصرف، محرک پوست می‌باشد. و گاه منجر به عوارض حساسیتی زیادی در بیماران شده‌است. شایعترین عوارض التهاب موضعی، سوزش، سوزن شدن، قرمزی بودند که تقریباً در ۴۰ درصد بیماران اتفاق افتاد (46). در بعضی از مطالعات داروهای نظیر پماد سالیسیلات مس نیز عوارض نسبتاً شدیدی ایجاد کرده‌است (47,48). مرهم مفاصل یکی از فرآورده طب سنتی ایران می‌باشد که بعنوان یک داروی ضد درد و ضد التهاب موضعی معرفی شده است (48) و در مطالعه دیگری تست های تحریک پذیری و حساسیت زایی روی مرهم مفاصل توسط دکتر استاد، دکتر ناصری و همکاران در این مرکز انجام شده

در این مطالعه، دو گروه که تعداد n در هر گروه ۱۰ سر موش بوده است بررسی شدند. همانگونه که در جدول فوق مشاهده می‌شود در گروه کنترل مثبت افزایش ضخامت گوش در موشها در ۲۴ ساعت بعد داشته ولی در گروه مثبت افزایش ضخامت گوش در موشها مشاهده نشده است.

برای اینکه ببینیم در گوش موش حساسیت تأخیری ایجاد شده است یا خیر؟ با استفاده از اطلاعات جدول فوق به روش زیر و فرمول مربوطه محاسبات را انجام می‌دهیم:

تفاوت ضخامت گوش گروه کنترل در ۲۴ ساعت اول نسبت به زمان شروع را محاسبه می‌کنیم، همانگونه که در جدول مشاهده می‌شود این اختلاف 0.005 سانتی متر می‌باشد، لکن چون ۱۰ سر موش می‌باشد این عدد در ۱۰ ضرب می‌شود که نهایتاً 0.05 می‌شود.

همچنین همین محاسبات را برای گروه آزمایش (روغن شبت) نیز انجام می‌دهیم که در اینجا تفاوت ضخامت گوش گروه آزمایش در ۲۴ ساعت اول نسبت به زمان شروع -0.005 می‌باشد و پس از ضرب در ۱۰ نهایتاً -0.05 می‌شود.

حال طبق فرمول مربوطه:

تفاوت ضخامت گوش گروه آزمایش را از گروه کنترل کم می‌کنیم که در اینجا می‌شود ۰/۱- و از آنجایی که این عدد مربوط به ۱۰ سر موش می‌باشد و ما می‌خواهیم محاسبه کنیم که در گوش یک موش چه ضخامتی ایجاد شده است، فلذا این عدد را بر ۱۰ تقسیم می‌کنیم، سپس عدد حاصله را بر جمع ضخامت گوش گروه کنترل در ۲۴ ساعت اول که در این مطالعه ۱/۹ می‌باشد تقسیم کرده و عدد نهایی را در ۱۰۰ ضرب می‌کنیم که در اینجا ۰/۵۲۶- درصد می‌باشد فلذا معنی دار نمی‌باشد.

نحوه محاسبه:

$$0.005 * 10 = 0.05 \text{cm}$$

$$-0.005 * 10 = -0.05 \text{cm}$$

میانگین گروه آزمایش - میانگین گروه کنترل

جمع ضخامت گوش گروه کنترل

$$10 \times$$

1.9 = جمع ضخامت گوش گروه کنترل

$$-0.05 - 0.05 = -0.1 / 10 = -0.01$$

$$-0.01 / 1.9 * 100 = -0.526\%$$

سنتی ایران از قرن‌ها قبل در جهت کاربرد مطلوب‌تر از شبت در انتخاب پایه روغن آگاهی و دقت فراوان داشته‌اند. بنابراین با توجه به اینکه اثرات ضد التهابی این محصول گزارش شده است و با توجه به اثبات عدم حساسیت زایی و تحریک پذیری آن در مصرف موضعی، امکان استفاده از این عصاره ی روغنی (مرهم شوید) به عنوان یک داروی ضد التهاب موضعی مناسب فراهم شده است، اگر چه یک مطالعه وسیع‌تر دوسو کور می‌تواند به اطمینان اثر بخشی بالینی آن بیافزاید

تشکر و قدردانی:

این مطالعه حاصل پایان نامه دوره دکترای طب سنتی با همین عنوان است که در دانشگاه شاهد به ثبت رسیده است. بدینوسیله از اساتید محترم دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، دانشکده طب سنتی د.ع.پ تهران، شهید بهشتی، همچنین همکاران گروه طب سنتی شاهد که در اجرای بهتر این مطالعه راهنما و مشاور بوده‌اند سپاسگزاری می‌گردد.

است (unpublished)، در مصرف مکرر و مداوم بیش از ۲۴ ساعت تحریک پذیری غیر التهابی متوسط از خود نشان داده است.

نکته بسار مهم و قابل توجه این است که بر اساس منابع قدیم طب سنتی ایران برای عصاره‌گیری از بذر و سرشاخه‌های هوایی شبت، روغن بعنوان پایه توصیه شده است (۳۱-۲۷).

آنالیز شیمیایی ترکیبات روغن شبت به روش گازکروماتوگرافی، کارون و لیمونن را مشخص نموده است، و نکته قابل توجه در این پژوهش نیز استفاده پایه روغنی در استخراج مواد موثره شبت می‌باشد (۴۹).

از طرفی در بررسی های جدید نکته قابل توجه این است که ترکیبات منوترپنی نظیر کارون و لیمونن در آب غیر محلول بوده و حلال مناسب برای استخراج این مواد حلالهای غیر قطبی و ترکیبات روغنی مناسب می‌باشند (۵۰).

از طرفی دیگر روغن بعنوان اکسیپیان در فرآورده های موضعی موجب جذب مطلوب ترکیبات غیر قطبی می‌گردد و خود این موضوع نیز در کاربرد این فرآورده بسیار حائز اهمیت است (۵۱). این مشاهدات و بررسی ها نشان می‌دهد که اطباء و حکمای طب

REFERENCE:

1. Saxena RS, Gupta B, Saxena SK, Singh R, Prasad DN. Study of anti-inflammatory activity of the leaves of *Nyctanthes arbor-tristis* Linn.: An Indian Medicinal Plant. *J Ethnopharmacol.* 1987;11:319-30.
2. Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell. Robbins Basic Pathology, 8th Edition 2007. p:31.2
3. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, 2001, eight edition: 1088-1089.3
4. Tranvsky K. et al. Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis..... *J Rheumatol.* 2004 Mar; 31(3): 565-72.
5. Van Haselen RA, Fisher PA. A randomized Controlled trial Comparing topical piroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (oxford)* 2000; 39(7): 714-9.
6. Hatori M, Kokubun S. Clinical evaluation of indomethacin-containing patches for osteoarthritis and extremity trauma. *curr Med Res opin* 1997; 13(9): 511- 5.
7. Ottillinger B. et al. Efficacy and safety of eltenac gel in the treatment of knee osteoarthritis. *osteoarthritis cartilage.* 2001 Apr; 9(3): 273-80.
8. Biswal S, Medhi B, Pandhi P. Long term efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis metanalysis of randomized placebo controlled clinical trials. *J Rheumatol* 2006 Sep; 33(9): 1841-4.

9. Banning M. The use of topical diclofenac for pain in osteoarthritis of the knee: a review. *Br J community nurs*: 2006 Nov; 11 (11): 487-92.
10. Baer PA. et al. Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomized controlled 6 week trail. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2005 Aug 8; 6:44.
11. Machen J, White field M. Efficacy of a proprietary ibuprofen gel in soft tissue injuries: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Int. J clin. Pract*. 2002 Mar; 56(2): 102-6.
12. Schnitzer, Thomas J. Non NSAID pharmacological treatment options for the management of chronic pain. *The American journal of medicine* 1998, jul 27, Vol. 105(1B). 458-523.
13. Rosenstein, Elliot D. Topical agents in the treatment of the Rheumatic disorders/ *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 1999, Nov; 25(4): 899-918.
14. Hosseinzadeh h, Ramezani M, Salmani G. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of zataria multiflora Boiss extracts in mice and rats. *J Ethnopharmacol*, 2000; 73(3): 379-85.
15. Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rev pharmacol Toxicol*, 1993; 32: 435-65.
16. Naseri, Mohsen. Iranian traditional medicine and its development under WHO guidelines. *Scientific Bimonthly - Medical Technology Research: Shahrivar* 1383. Eleven years. No. 52. Pp. 53-68.
17. Nasser, Mohsen, "Nezam e Ahsan Va tahqiq". *Razi magazine*. February edition. 1370. Pp. 47-50.17
18. Patwardhan B, Vaidy ADB, Chorghade M. Ayurveda and natural products drug discovery. *CURRENT SCIENCE*. 2004; 86(6, 25):789-799.
19. Naseri M. Shams Ardakani M.R. The School of Traditional Iranian Medicine The Definition, Origin and Advantages. *Journal of ISHIM* vol 3, No 6, 2004, pp:17-21.
20. Naseri, Mohsen. "dehkade e Salamati". Tehran: Publication of traditional and complementary medicine. The third print in 1388. Pp: 25-30.
21. Naseri, Mohsen; Ghaffari, Farzane; Shirzad, Meysam. Avicenna's views on the use of drugs in traditional Iranian medicine. *Proceedings of the seminar on traditional medicine and medicinal plants*. Tehran. Shahrivar 1386, pp. 1-17.
22. Sardari, Soroush. Medicinal plants for pharmaceutical resources. *Razi Pharmaceutical Journal*: ninth year. 1377. No. 6. Pp. 54-64.
23. Patwardhan, B (2009, January 23). Drug Discovery and Development: Traditional Medicine and Ethnopharmacology Perspectives. *SciTopics*. Retrieved October 4, 2011, from http://www.scitopics.com/Drug_Discovery_and_Development_Traditional_Medicine_and_Ethnopharmacolgy_Perspectives.html.
24. Tobinick EL. The value of drug repositioning in the current pharmaceutical market. *Drug News Perspect*, 2009. 22:119-125.
25. Graul AI, Revel L, Barrionuevo M, Cruces E, Rosa E, Verges C, Lupone B, Diaz N, Castaner R. The year's new drugs & biologics - 2008. *DrugNews Perspect*, 22:7-29, 2009.
26. Miyata T, Kikuchi K, Kiyomoto H, van Ypersele de Strihou C. New era for drug discovery and development in renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Jul 5;7(8):469-77. doi: 10.1038/nrneph.2011.84.

27. Ansari Shirazi, Ali ibn Hussein. Rhetorical powers, edited and annotated (ekhtiarat e badiee, Tashih va tahshie". Doctor Mohammad Taqi Mir. Tehran: published by Pakhshe razi pharmaceutical company. 1371. Page 246.
28. Aghili Khorasani Shirazi, Mohammad Hussain, "Makhzan Aladviyeh". Correction by Reza Shams Ardakani, Roja Rahimi, Fateme Farjadmand. Tehran University of Medical Sciences. 1387, pp. 490-491.
29. Ibn Sina, Hussein. "Alqanoun fi Alteb". Correction by Ibrahim Shams al-Din. Beirut. , 2005, Volume II, page 148.
30. Razi Mohammad ibn Zakaria, Alvahy. Translation and adjustment by Dr. Soleyman Afsharypour. Iran's academy of medical sciences. 1384. Vol 21, p 56.
31. 31.Tonekaboni, Mir Mohammed Momen (11 AH). "Tohfath al momenin". correction and Research Roja Rahimi; Muhammad Reza Shams Ardakani; Fateme Frjadmnd. Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 1386. Page 269.
32. Hajhashemi V, Abbasi N. Hypolipidemic activity of Anethum graveolens in rats, *Phytother. Res*, 2008 Mar; 22 (3): 372 - 5.
33. Yazdanparast-R, Alavi-M, Antihyperlipidaemic and antihypercholesterolaemic effects of Anethum graveolens leaves after the removal of furocoumarins, *Cytobios* 2001; 105: 185 - 91.
34. Delaquis-PJ, Stanich-K, Girard-B, Mazza-G, Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils, *Int J Food Microb*, 2002, 74: 101 - 9.
35. Chaurasia SC and Jain PC. Antibacterial activity of essential oils of four medicinal plants *Indian-J-Hosp-Pharm*. 1978; 15: 166-8 In: Duke JA. Handbooke of Medical herbs. CRC press, London: 2001, p:42 .
36. Hosseinzadeh H, Karimi GR, Ameri M. Effects of Anethum graveolens L. seed extracts on experimental gastric irritation models in mice., *BMC Pharmacol*. 2002 Dec; 19: 2, 21.
37. Panda-S, The effect of Anethum graveolens L. (dill) on corticosteroid induced diabetes mellitus:involvement of thyroid hormones, *Phytother Res*. 2008 Dec; 22 (12): 1695 - 7.
38. Gharib Naseri M.K., Heidari A., Antispasmodic effect of Anethum graveolens fruit extract on rat ileum. *International journal of pharmacology*, 2007; 3(3): 260-264.
39. Valady, Ali; Nasri, Sima; Abbasi; Naser; Amin, GholamReza. Anti-inflammatory and analgesic effects of ethanolic seed extract of the plant Anethum graveolens L., *Journal of herbs*, year nine, Volume II, No. 34, 1389 pp. 124-130.
40. (NRC) Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, 1985. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. National Academy Press, Washington, DC.
41. Draize, J.H. *The Appraisal of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics*. The Association of Food and Drug Officials of the United States, 1959, p. 46.
42. Ostad, Seyednaser. *Food chemistry and toxicology's excellence*. Tehran's university of medical sciences. First print, 1386. Chapter 7, acute toxicity studies, pp. 146-157.
43. Gad, S.C. The mouse ear-swelling test (MEST) in the 1990s. *Toxicology*1994; 93: 33-46.43
44. Gad, S.C. The mouse ear swelling test. In: Burlson, R.G., Dean, H.J., Monson, E.A. (Eds.), *Method in Immunotoxicology*. Wiley-Liss, NewYork, pp. 1995; 357-372.
45. Gad, S.C., Dunn, J.B., Dobbs, W.D., Reilly, C., Walsh, R.D. Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Journal of Toxicology and Applied Pharmacology*. 1986; 84:

93-114.

46. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, Seibold JR, Stevens RM, Levy MD, et al. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clin Ther* 1991;13: 383-95 .
47. Shackel NA. et al / Copper – Salicylate gel for pain relief in osteoarthritis : a randomized controlled trial/ *Med J Aust.* 1997 Aug 4; 167(3): 134-6.
48. Barzi Daryoush, Mehdi; Nasser, Mohsen; Faghih Zadeh, Socrates; Kamali Nejad, Muhammad; Bahrami, Mohsen. Double-blind, placebo-controlled clinical trial of topical ointment in patients with osteoarthritis of the knee joint. *Daneshvar, Aban* 1387, 16 (77): pp. 49-56.
49. Rostami A. Chemical Constituents of Oily Extract from Chamomile, Dill and Fenugreek. [Dissertation] Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran (2011).
50. Laska, M.; Liesen, A.; Teubner, P. *American Journal of Physiology- Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 1999, 277, R1098-R1103
51. Moghimi, HamidReza; Shafizadeh, Aida, with the assistance and advice of Muhammad Kmalynzhad. The structure of the traditional pharmaceutical drug delivery systems from basis to bio-pharmacy and comparison with current systems, Mohaya publication, in collaboration with the Research Center for Traditional Medicine and Materia of the medical university of shahid Beheshti. 2010, pp. 96