

Evaluation of Short-and Long-Term Pretreatment with the Flavonoid Rutin on Postoperative Pain in a Wistar Rat Paw Incision Model

Elham Eslahi^{1,2,3++}, Amir Bavafa^{2,3++}, Ali Mohammad Pourbagher Shahri², Abolfazl Shakeri⁴, Fatemeh Forouzanfar^{2,3*}

¹Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

²Neuroscience Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³Department of Neuroscience, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: 2 June 2025

Revised: 18 Sep 2025

Accepted: 11 Nov 2025

ABSTRACT

Introduction: Postoperative pain remains a significant clinical challenge, often prolonging recovery and increasing the risk of chronic pain. Rutin, a flavonoid with antioxidant and anti-inflammatory properties, offers a multifaceted approach to pain modulation. The objective of this study was to evaluate both acute perioperative and long-term preventive effects of rutin on postoperative pain via dual modulation of hyperalgesia and allodynia in a rat paw incision model. **Materials and Methods:** This experimental study was conducted on male Wistar rats using both short-term and long-term pretreatment protocols. In the first study, the flavonoid rutin was administered orally at doses of 5, 10, and 20 mg/kg, starting 20 minutes before surgery and continuing for seven days post-surgery. In the second study, the same doses were administered from seven days before surgery until seven days after surgery. Mechanical allodynia, thermal hyperalgesia, and cold allodynia were assessed from 2 hours up to 7 days post-operatively. **Results:** Surgical intervention led to mechanical allodynia, thermal hyperalgesia, and cold allodynia, compared to the control group. The flavonoid rutin, particularly at a dose of 20 mg/kg, significantly reduced both allodynia and hyperalgesia compared with the postoperative pain group. **Conclusion:** The administration of routine flavonoid pretreatment may intercept early sensitization processes, mitigating the transition to chronic postoperative pain.

Keywords:

1. Pain Management
2. Analgesia
3. Herbal Medicine

*Corresponding Author: Fatemeh Forouzanfar

Email: forouzanfarf@mums.ac.ir

بررسی اثرات پیش‌درمانی کوتاه مدت و بلند مدت با فلاونوئید روتین بر درد پس از جراحی در مدل برش کف پنجه موش ویستار

الهام اصلاحی^{۲،۲،۱++}، امیر باوفا^{۲،۲++}، علی محمد پورباقر شهری^۲، ابوالفضل شاکری^۴، فاطمه فروزانفر^{۳،۳*}

^۱کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳گروه علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۴گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۰ آبان ۱۴۰۴

اصلاحیه: ۲۷ شهریور ۱۴۰۴

دریافت: ۱۲ خرداد ۱۴۰۴

چکیده

مقدمه: مدیریت درد پس از جراحی یکی از چالش‌های مهم بالینی است که می‌تواند به طولانی‌شدن دوره بهبودی و خطر تبدیل شدن به درد مزمن منجر شود. فلاونوئید روتین با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، پتانسیل تنظیم چندگانه پاسخ‌های درد را دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات حاد و پیشگیرانه فلاونوئید روتین در کاهش درد پس از جراحی از طریق تعدیل دوگانه هایپرالژزی و آلودینیا در مدل برش کف‌پنجه موش ویستار بود. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه تجربی به دو صورت پیش‌درمانی کوتاه مدت و بلند مدت بر روی موش‌های ویستار نر انجام شد. در مطالعه اول فلاونوئید روتین را به دوزهای خوراکی ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از ۲۰ دقیقه قبل تا هفت روز پس از عمل دریافت کردند و در مطالعه دوم همان دوزها را از هفت روز قبل تا هفت روز پس از جراحی مصرف نمودند. برای اندازه‌گیری میزان درد پس از برش کف‌پنجه، آلودینیای مکانیکی، هایپرالژزی حرارتی و آلودینیای سرمایی در بازه زمانی دو ساعت تا هفت روز پس از عمل ارزیابی شدند. **یافته‌ها:** درد پس از جراحی منجر به ایجاد آلودینیای مکانیکی، هایپرالژزی حرارتی و آلودینیای سرمایی در مقایسه با گروه کنترل شد. فلاونوئید روتین به‌ویژه در دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور معنی‌داری میزان آلودینیای و هایپرالژزی را نسبت به گروه درد پس از جراحی کاهش داد. **نتیجه‌گیری:** تجویز پیش‌درمانی فلاونوئید روتین با مداخله در مراحل ابتدایی حساس‌سازی می‌تواند از پیشرفت درد حاد به مزمن جلوگیری کند.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- مدیریت درد
- ۲- بی‌دردی
- ۳- داروهای گیاهی

*نویسنده مسئول: فاطمه فروزانفر

پست الکترونیک: forouzanfarf@mums.ac.ir

مقدمه

درد از شایع‌ترین مشکلات بهداشتی است که افراد را وادار به درخواست کمک مراقبتی، بهداشتی و درمانی می‌نماید که درد بیشتر از زمانی که از نظر فیزیولوژیکی الزام است ادامه یابد، می‌تواند کیفیت زندگی را کاهش دهد (۱، ۲). درد می‌تواند منبع رنج‌های شخصی و خانوادگی باشد (۳).

مدیریت درد پس از جراحی^۱ همچنان یکی از چالش‌های اساسی در طب بالینی مدرن به شمار می‌رود؛ به‌ویژه با توجه به انجام بیش از ۲۳۰ میلیون عمل جراحی در سراسر جهان در هر سال، که این رقم همچنان در حال افزایش است (۴). علی‌رغم پیشرفت‌های حاصل در تکنیک‌های جراحی و مراقبت‌های پیرامون جراحی، کنترل ناکافی درد همچنان به‌عنوان یک معضل جدی مطرح است که می‌تواند منجر به طولانی‌شدن دوره بهبودی، اختلال در توان بخشی و افزایش خطر ابتلا به درد مزمن^۲ پس از جراحی شود (۵، ۶). راهکارهای دارویی موجود، از جمله داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی^۳ (NSAIDs) و اپیوئیدها، به دلیل عوارض جانبی همچون اختلالات گوارشی، سمیت کلیوی، و همچنین وابستگی و تحمل دارویی، محدودیت‌های قابل‌توجهی دارند (۷).

از این‌رو، نیاز فوری به یافتن مسکن‌هایی ایمن‌تر و مؤثرتر احساس می‌شود. در این میان، ترکیبات طبیعی به‌ویژه فلاونوئیدهای گیاهی^۴، به دلیل مکانیسم‌های چندگانه عملکرد و ایمنی بالاتر، به‌عنوان گزینه‌هایی نویدبخش مورد توجه قرار گرفته‌اند (۸).

روتین^۵، یکی از بیوفلاونوئیدهای موجود در میوه‌ها، سبزیجات و گیاهان دارویی، به دلیل دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد درد^۶، توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده است (۹). مطالعات پیش‌بالینی، اثربخشی روتین را در مدل‌های مختلف درد مانند دردهای نوروپاتی، و التهابی نشان داده‌اند؛ اثری که از طریق تنظیم مسیرهای کینازهای فعال‌شونده با میتوزن^۷ (MAPKs)، سرکوب میانجی‌های التهاب عصبی، و همچنین مسیرهای اپیوئیدی صورت می‌گیرد (۱۰-۱۴). به‌ویژه، توانایی فلاونوئید روتین در مهار سنتز فاکتور نکروز توموری آلفا^۸ (TNF-α) و کاهش فعال‌سازی میکروگلیا در مدل‌های حیوانی، نشانگر پتانسیل آن در هدف‌گیری مسیرهای کلیدی فیزیولوژی درد است (۹). با این حال، با وجود یافته‌های امیدوارکننده فوق، نقش روتین در درد پس از جراحی همچنان به خوبی بررسی نشده است.

مدل‌های درد پس از جراحی، نظیر مدل برش کف پنجه^۹ در جوندگان، ویژگی‌های بالینی آسیب جراحی همچون آلودینیای مکانیکی^{۱۰}، هایپرآلژزی حرارتی^{۱۱} و حساسیت به سرما^{۱۲} را بازتولید می‌کنند و بستر مناسبی برای ارزیابی درمان‌های نوین فراهم می‌سازند (۱۵).

اغلب پژوهش‌ها تاکنون بر دردهای حاد یا مزمن تمرکز داشته‌اند و تأثیر تجویز پیشگیرانه یا درمانی فلاونوئید روتین بر سیر درد پس از جراحی را نادیده گرفته‌اند. افزون بر این، با وجود گزارش‌هایی از تعاملات هم‌افزای فلاونوئید روتین با داروهای ضد درد معمول مانند ناپروکسن^{۱۳}، اثربخشی مستقل آن، دوز مطلوب و زمان‌بندی مناسب تجویز آن در بستر جراحی همچنان نامشخص باقی مانده است (۱۵).

مطالعه حاضر، با هدف پر کردن این خلأ، به بررسی اثرات سیستمی ضد درد فلاونوئید روتین در یک مدل معتبر حیوانی درد پس از جراحی پرداخته است. دو پروتکل آزمایشی متمایز مورد استفاده قرار گرفت: (۱) درمان پیشگیرانه کوتاه مدت (۲۰ دقیقه پیش از جراحی تا ۷ روز پس از آن) و (۲) درمان پیشگیرانه طولانی‌مدت (از ۷ روز پیش از جراحی تا ۷ روز پس از آن). ارزیابی‌های رفتاری شامل آلودینیای مکانیکی، آلودینیای سرمایی و هایپرآلژزی حرارتی انجام شد تا اثربخشی وابسته به دوز و مقایسه مزایای نسبی تجویز پیشگیرانه و درمانی بررسی شود. با روشن شدن توانایی فلاونوئید روتین در کاهش درد پس از جراحی و تبیین سازوکارهای آن، این مطالعه نه‌تنها افق‌های درمانی نوینی برای دردهای جراحی ارائه می‌دهد، بلکه در راستای رویکرد رو به رشد استفاده از ترکیبات طبیعی به‌عنوان مکمل یا جایگزین داروهای ضد درد متداول نیز قرار می‌گیرد. یافته‌های این پژوهش می‌تواند پایه‌گذار کارآزمایی‌های بالینی برای بهینه‌سازی مدیریت درد پیرامون جراحی با هدف کاهش وابستگی به اپیوئیدها و عوارض ناشی از آن‌ها باشد.

مواد و روش‌ها

تأیید اخلاقی و شرایط نگهداری حیوانات

کلیه مراحل آزمایشگاهی مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مؤسسه ملی سلامت ایالات متحده^{۱۴} (NIH) انجام شد و طرح پژوهش توسط کمیته اخلاق در پژوهش‌های حیوانی دانشگاه علوم پزشکی مشهد مورد تأیید قرار گرفت (کد اخلاق: IR.MUMS.AEC.1401.104). ۸۰ موش

¹ Postoperative pain management

² Chronic pain

³ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

⁴ Plant flavonoids

⁵ Rutin

⁶ Antinociceptive

⁷ Mitogen activated protein kinase pathways

⁸ Tumor necrosis factor alpha synthesis

⁹ Paw excision

¹⁰ Mechanical allodynia

¹¹ Thermal hyperalgesia

¹² Cold sensitivity

¹³ Naproxen

¹⁴ National Institutes of Health

($n=8$) تقسیم شدند. دو پروتکل برای تجویز روتین اجرا گردید: در پروتکل اول (پیش‌درمانی کوتاه‌مدت)، دارو یا نرمال سالین از ۲۰ دقیقه پیش از جراحی تا ۷ روز پس از آن، دو بار در روز به حیوانات داده شد. در پروتکل دوم (پیش‌درمانی طولانی‌مدت)، تجویز فلامنویید روتین به مدت ۷ روز پیش از جراحی آغاز شد و تا ۷ روز پس از آن ادامه یافت. دوزهای مورد استفاده برای روتین شامل ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود که به صورت خوراکی از طریق گاواژ تجویز شد. مبنای انتخاب دوز بر مبنای مطالعات قبلی می‌باشد (۱۱). در گروه کنترل، تمام مراحل مشابه مدل درد پس از جراحی انجام شد، اما بدون ایجاد برش بافتی. یک گروه درد پس از جراحی در مطالعه وجود دارد. فلامنویید روتین قبل از مصرف خوراکی در محلول نرمال سالین حاوی ۱ درصد DMSO حل شد و خوراکی از طریق گاواژ تجویز شد. در گروه کنترل و درد پس از جراحی در زمان‌های تجویز دارو نرمال سالین حاوی ۱ درصد DMSO به صورت خوراکی از طریق گاواژ دریافت کردند.

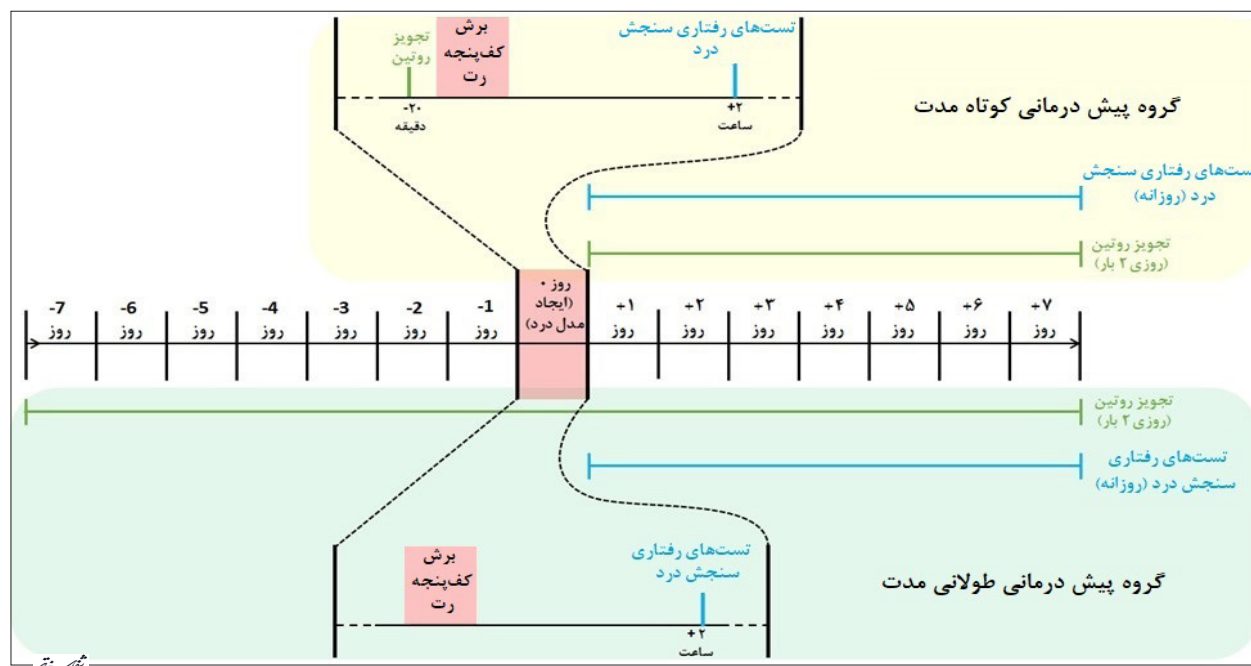
صحرائی نر نژاد ویستار انجام گرفت. برای با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم از مرکز حیوانات دانشگاه تهیه و در شرایط استاندارد شامل دمای 22 ± 1 درجه سلسیوس، چرخه نوری ۱۲ ساعته (روشنایی/تاریکی)، تغذیه و آب به صورت نامحدود نگهداری شدند. برای کاهش اثرات تنش محیطی، حیوانات به مدت سه روز پیش از شروع مطالعه به شرایط آزمایشگاهی عادت داده شدند.

مدل درد پس از جراحی

برای القای درد پس از جراحی، از مدل برش کف پنجه استفاده شد. حیوانات با تزریق درون‌صفافی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند و پس از ضدعفونی سطح کف پنجه راست، یک برش یک سانتی‌متری از پوست تا عضله ایجاد شد (۱۶). خونریزی با فشار کنترل گردید و زخم با بخیه بسته شد.

طراحی آزمایش و نحوه تجویز دارو

حیوانات در هر مطالعه به صورت تصادفی به پنج گروه



نمودار ۱- جدول زمانی انجام مطالعه پیش درمانی کوتاه مدت و پیش درمانی طولانی مدت با فلامنویید روتین در مدل درد پس از جراحی.

ارزیابی‌های رفتاری

ارزیابی‌های رفتاری شامل آلودینیای مکانیکی، هایپرالژزی حرارتی و آلودینیای سرمایایی بودند. اندازه‌گیری‌ها یک روز پیش از جراحی و سپس در فاصله زمانی ۲ ساعت تا روز هفتم پس از جراحی انجام گردید.

آلودینیای مکانیکی

آزمایش آلودینیای مکانیکی برای بررسی آستانه پس کشیدن پنجه (PWT)^{۱۵} در پاسخ به تحریک با رشته‌های ون فری در محدوده ۲ تا ۶۰ گرم (۲، ۴، ۶، ۸، ۱۵، ۲۶، ۶۰) جهت سنجش حساسیت پوست به تحریکات تماسی استفاده شد. حیوانات به مدت ۱۵ دقیقه در یک محفظه شفاف بر روی یک کف مشبک فلزی قرار داده شدند تا به محیط عادت کنند. پاسخ‌های مثبت، عقب‌نشینی ناگهانی پنجه و تکان دادن بود. اگر حداقل ۳ پاسخ از ۵ تست مثبت بود به‌عنوان PWT در نظر گرفته می‌شود (۱۷).

پردردی حرارتی

تست صفحه داغ برای حساسیت درد انجام شد. در این آزمایش موش‌های ویستار روی صفحه داغ با دمای 52 ± 2 درجه سانتیگراد قرار می‌گیرند. زمان پاسخ به درد حرارتی با بلند کردن پنجه جلویی ثبت شد (PWL)^{۱۶} (۱۷).

آلودینیای سرد

تست آلودینیای سرد با لمس یک قطره استون به پوست کف پا راست بررسی شد. واکنش حیوان در پاسخ به درد لیسیدن پنجه، عقب کشیدن یا تکان دادن پنجه بود. این آزمایش برای هر حیوان پنج بار و با فاصله یک دقیقه انجام شد. فرکانس پاسخ به استون به صورت فرکانس خروج پنجه (PWF)^{۱۷} بیان شد (۱۷).

تحلیل آماری

حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار G*Power و بر اساس مطالعات پیشین تعیین شد. با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری $\alpha=0.05$ ، توان آزمون ۰/۸۵ و میانگین زمان تأخیر در عقب کشیدن پنجه در تست صفحه داغ (حداکثر=۲۸، حداقل=۱۵ و انحراف معیار=۷/۱۳)، حجم نمونه برای هر مطالعه پیش درمانی کوتاه مدت و پیش درمانی طولانی مدت ۴۰ سر محاسبه گردید. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (S.E.M) گزارش شدند. برای مقایسه داده‌ها، از تحلیل واریانس

دوطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر و آزمون تعقیبی Bon-ferroni استفاده شد. در این مطالعه، اثر متغیرهای «روز» و «گروه‌ها» به‌عنوان متغیرهای مستقل نظر گرفته شدند و متغیرهای وابسته شاخص‌های رفتاری شامل عقب کشیدن پا (بر حسب ثانیه)، لیسیدن پا (بر حسب درصد) و آستانه کشیدن پا (بر حسب گرم) بودند. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد. کلیه تحلیل‌ها با نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۹ انجام گردید.

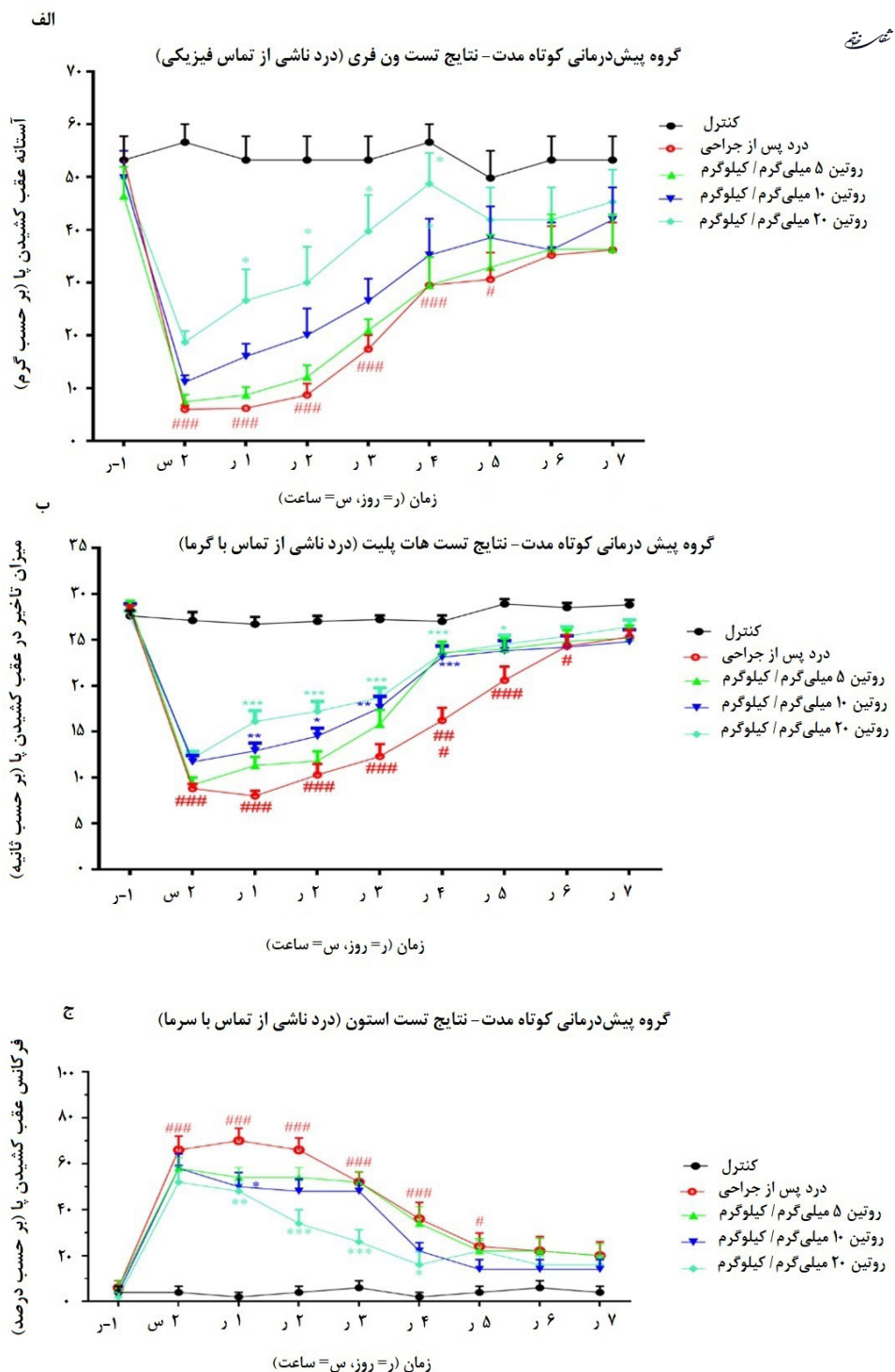
یافته‌ها

آزمایش اول: پیش‌درمانی کوتاه‌مدت فلاونوئیدروتین

القاء درد پس از جراحی منجر به کاهش چشمگیر آستانه برداشت پنجه (PWT) نسبت به گروه کنترل شد (نمودار ۱، الف)؛ به‌ویژه در زمان ۲ ساعت پس از عمل و روزهای اول تا چهارم ($P<0.001$) و روز پنجم ($P<0.05$)، این کاهش به‌صورت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل شد مشاهده گردید. تجویز خوراکی فلاونوئیدروتین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، موجب افزایش معنی‌دار PWT در روز اول و تداوم آن تا روز چهارم پس از جراحی نسبت به گروه درد پس از جراحی گردید ($P<0.05$) در ارزیابی هایپرالژزی حرارتی (نمودار ۱، ب)، زمان تأخیر در واکنش پنجه (PWL) در گروه جراحی‌شده به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (در ۲ ساعت و روزهای ۱ تا ۵، $P<0.001$)، و روز ششم ($P<0.05$)، درمان با فلاونوئیدروتین در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش PWL در روز اول ($P<0.001$)، روز دوم ($P<0.05$) روز سوم ($P<0.001$) و روز چهارم ($P<0.001$) نسبت به گروه درد پس از جراحی شد. دوز ۲۰ میلی‌گرم قوی‌ترین اثر ضد درد را داشت و موفق شد PWL را در روزهای ۱ تا ۴ نسبت به گروه درد پس از جراحی افزایش دهد ($P<0.001$) و این اثر تا روز پنجم نیز حفظ شد ($P<0.05$).

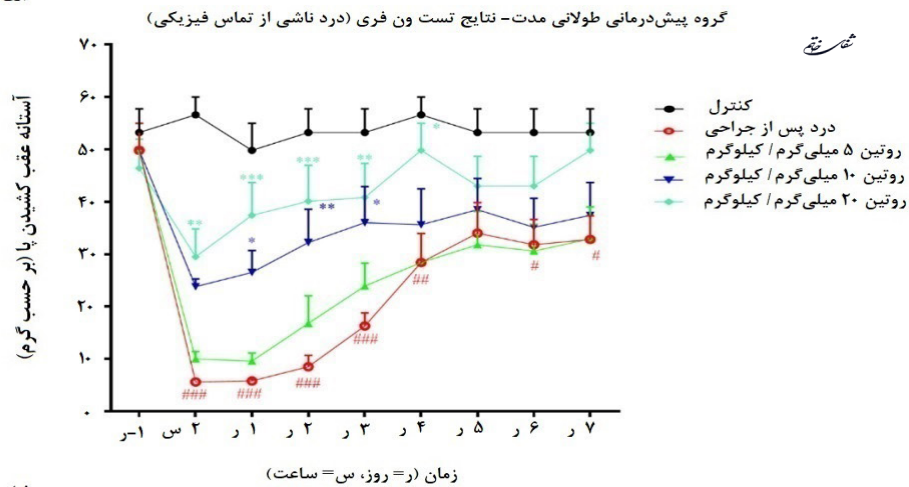
در مورد آلودینیای سرمایایی (نمودار ۱، ج)، فراوانی واکنش پنجه (PWF) پس از جراحی در ۲ ساعت و روزهای ۱ تا ۴ ($P<0.001$) و روز ۵ ($P<0.05$) نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. تجویز فلاونوئیدروتین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش PWF در روز ۱ نسبت به گروه درد پس از جراحی گردید ($P<0.05$). در مقابل، دوز ۲۰ میلی‌گرم حساسیت به سرما را به‌طور چشمگیری در روزهای ۱ تا ۴ نسبت به گروه درد پس از جراحی کاهش (به ترتیب $P<0.001$ ، $P<0.001$ ، $P<0.001$ ، $P<0.05$).

¹⁵ Paw Withdrawal Threshold¹⁶ Paw Withdrawal Latency¹⁷ Paw Withdrawal Frequency

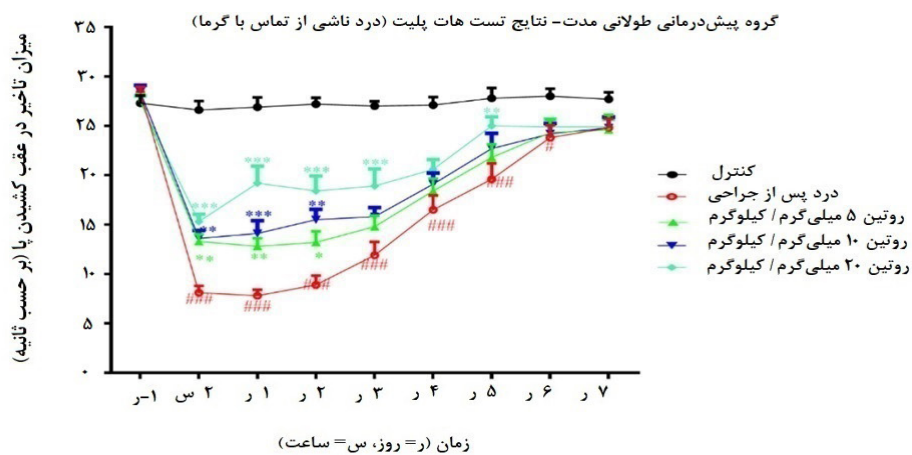


نمودار ۲- تأثیر پیش‌درمانی کوتاه‌مدت فلوئوتیئید روتین بر رفتارهای درد در مدل برش کف‌پنجه موش ویستار؛ (الف) آلودینیای مکانیکی، (ب) هایپرآلژی حرارتی؛ (ج) آلودینیای سرمایی؛ * سطح معنی‌داری کمتر از پنج صدم نسبت به گروه درد پس از جراحی، ** سطح معنی‌داری کمتر از یک صدم نسبت به گروه درد پس از جراحی، * سطح معنی‌داری کمتر از یک هزارم نسبت به گروه درد پس از جراحی، # سطح معنی‌داری کمتر از پنج صدم نسبت به گروه کنترل، ### سطح معنی‌داری کمتر از یک هزارم نسبت به گروه کنترل.**

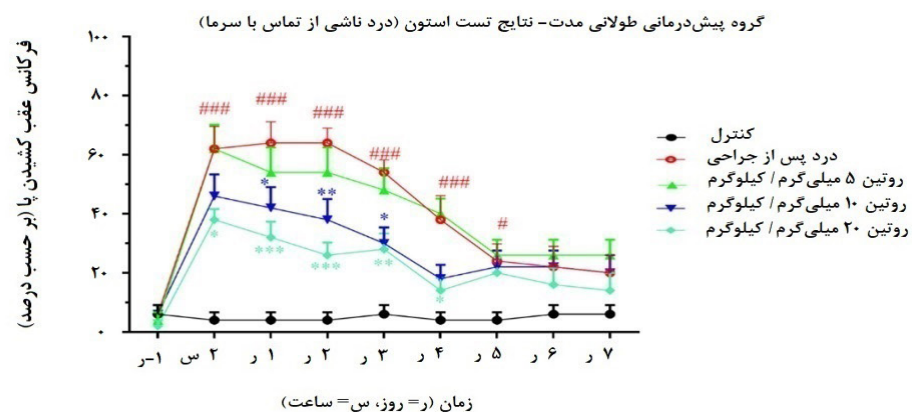
الف



ب



ج



نمودار ۳- تأثیر تجویز پیش‌درمانی بلند مدت فلاونوئید روتین طولانی مدت روتین بر رفتارهای درد در مدل برش کف پنجه موش ویستار؛ (الف) آلودینیای مکانیکی، (ب) هاپیرآلژی حرارتی؛ (ج) آلودینیای سرمایی؛ * سطح معنی‌داری کمتر از پنج صدم نسبت به گروه درد پس از جراحی، ** سطح معنی‌داری کمتر از یک صدم نسبت به گروه درد پس از جراحی، *** سطح معنی‌داری کمتر از یک هزارم نسبت به گروه درد پس از جراحی. # سطح معنی‌داری کمتر از پنج صدم نسبت به گروه کنترل، ## سطح معنی‌داری کمتر از یک صدم نسبت به گروه کنترل، ### سطح معنی‌داری کمتر از یک هزارم نسبت به گروه کنترل.

۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم توانست میزان آلودینیای سرمایی را در روزهای ۱ و ۳ ($P < 0.05$) و روز ۲ ($P < 0.01$) نسبت به گروه درد پس از جراحی کاهش دهد.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه شواهد روشنی ارائه می‌دهد که فلاونوئید روتین، به‌عنوان یک فلاونوئید طبیعی، دارای اثرات ضد درد قابل توجهی در مدل حیوانی درد پس از جراحی است. نتایج به‌دست آمده، با افزایش روزافزون توجه به فلاونوئیدها به‌عنوان ترکیبات ضد درد چندوجهی هم‌راستا بوده و فراتر از آن، اثربخشی فلاونوئید روتین را به‌طور نظام‌مند در زمینه آسیب جراحی که با تعاملات پیچیده بین حساس‌سازی محیطی، التهاب عصبی و پلاستیسیته مرکزی همراه است بررسی می‌کند.

دو نکته کلیدی از نتایج مطالعه حاضر استخراج می‌شود: نخست، توانایی فلاونوئید روتین در کاهش وابسته به دوز آلودینیای مکانیکی، آلودینیای سرمایی و هایپرآلژزی حرارتی، گویای دامنه وسیع عملکرد آن در مواجهه با انواع دردهای پس از جراحی است؛ دوم، تجویز فلاونوئید روتین منجر به تأخیر در بروز درد و کاهش قابل توجه حساس‌سازی در مراحل ابتدایی پس از جراحی گردید که این مرحله، پنجره‌ای بحرانی در پیشگیری از مزمن شدن درد محسوب می‌شود. این نتایج، فلاونوئید روتین را به‌عنوان گزینه‌ای نویدبخش در مدیریت درد پیرامون جراحی مطرح می‌کند؛ به‌ویژه با توجه به محدودیت‌های درمان‌های رایج کنونی.

التهاب پاسخ فیزیولوژی بدن به آسیب‌های بافتی است که باعث ایجاد علایم درد، قرمزی، گرما و ادم در ناحیه آسیب دیده می‌گردد (۱۸).

اثربخشی مشاهده‌شده برای فلاونوئید روتین، احتمالاً ریشه در پروفایل فارماکودینامیک چندوجهی آن دارد. مطالعات پیش‌بالینی، اثرات ضد درد روتین را به مهار سیتوکین‌های پیش‌التهابی (مانند $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$)، سرکوب فعال‌سازی میکروگلیا و تعدیل مسیرهای $MAPK/NF-\kappa B$ نسبت داده‌اند (۹، ۱۱).

داده‌های رفتاری این مطالعه با این مکانیسم‌ها همخوانی دارد؛ زیرا توانایی فلاونوئید روتین در بهبود هایپرآلژزی حرارتی و آلودینیای مکانیکی با اثرات ضد التهاب عصبی آن در مطالعات پیشین مطابقت دارد. برتری تجویز پیشگیرانه طولانی مدت نشان

آزمایش دوم: تجویز پیش‌درمانی بلند مدت فلاونوئید روتین

القاء درد پس از جراحی منجر به کاهش چشمگیر آستانه برداشت پنجه (PWT) نسبت به گروه کنترل شد (نمودار ۲، الف)؛ در زمان ۲ ساعت پس از عمل و روزهای اول تا سوم ($P < 0.001$) و روز چهارم ($P < 0.01$)، روز ششم و هفتم ($P < 0.05$)، این کاهش به‌صورت معنی‌دار مشاهده گردید. درمان پیشگیرانه با فلاونوئید روتین به مدت ۷ روز پیش از جراحی منجر به اثرات محافظتی قوی‌تری شد. در گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، آلودینیای مکانیکی به‌طور قابل توجهی نسبت به گروه درد پس از جراحی کاهش یافت و افزایش در PWT در ۲ ساعت بعد جراحی، روزهای ۱ و ۲ ($P < 0.01$) و روز ۳ ($P < 0.01$) و روز ۴ ($P < 0.05$) شد. فلاونوئید روتین با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم منجر به افزایش PWT در روز ۱ ($P < 0.05$) و روز ۲ ($P < 0.01$) و روز ۳ ($P < 0.05$) نسبت به گروه درد پس از جراحی شد. (نمودار ۲، الف).

در ارزیابی هایپرآلژزی حرارتی (نمودار ۲، ب)، زمان تأخیر در واکنش پنجه (PWL) در گروه جراحی شده به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (در ۲ ساعت و روزهای ۱ تا ۵، $P < 0.001$). و روز ۶ ($P < 0.05$).

در مورد هایپرآلژزی حرارتی (تصویر ۲، ب)، دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم منجر به افزایش PWL در ۲ ساعت و روز ۱ ($P < 0.01$) و روز دوم ($P < 0.05$) پس از جراحی نسبت به گروه درد پس از جراحی شد. دوز ۱۰ میلی گرم موجب افزایش PWL در ۲ ساعت ($P < 0.01$) و روز اول ($P < 0.001$) و روز دوم ($P < 0.01$) نسبت به گروه درد پس از جراحی شد. در حالی که دوز ۲۰ میلی گرم توانست زمان تأخیر واکنش را در ۲ ساعت نخست و روزهای ۱ تا ۳ ($P < 0.001$) و روزها ۵ ($P < 0.01$) نسبت به گروه درد پس از جراحی افزایش دهد. در مورد آلودینیای سرمایی (نمودار ۲، ج)، فراوانی واکنش پنجه (PWF) پس از جراحی در ۲ ساعت و روزهای ۱ تا ۴ ($P < 0.001$) و روز ۵ ($P < 0.05$) نسبت به گروه کنترل افزایش یافت.

در آلودینیای سرمایی نیز (نمودار ۲، ج)، پیشگیری با روتین در دوز ۲۰ میلی گرم بیشترین اثربخشی را داشت؛ به‌طوری‌که فراوانی واکنش پنجه در ۲ ساعت نخست ($P < 0.05$) و روزهای ۱ تا ۲، ($P < 0.001$) و روز ۳ ($P < 0.01$) و روز ۴ ($P < 0.05$) نسبت به گروه درد پس از جراحی کاهش یافت. فلاونوئید روتین با دوز

نماید. علاوه بر این، طراحی تک جنسی (استفاده صرف از موش ویستار نر) امکان استنتاج درباره تفاوت های جنسی در پاسخ به روتین را محدود می سازد، در حالی که مطالعات متعدد وجود تمایزات مرتبط با جنس را در مسیرهای درد را تأیید کرده اند (۲۸).

از این رو، انجام پژوهش هایی با در نظر گرفتن نمونه های ماده و همچنین بررسی اثرات ترکیبی فلاونوئید روتین با داروهای ضد درد رایج، ممکن است به درک دقیق تر ظرفیت درمانی و هم افزایی روتین در مدیریت درد کمک نماید. در مجموع، نتایج این پژوهش فلاونوئید روتین را به عنوان یک ترکیب مؤثر و ایمن با قابلیت کاربرد در پیشگیری و درمان درد پس از جراحی معرفی می نماید. توانایی آن در کاهش هم زمان هایپرالژزی و آلودینیای به همراه اثربخشی وابسته به دوز جایگاه آن را به عنوان یک گزینه درمانی بالقوه برای انتقال به عرصه بالین تقویت می کند. این یافته ها از ضرورت طراحی کارآزمایی های بالینی تصادفی شده برای ارزیابی اثربخشی فلاونوئید روتین در بیماران جراحی شده، به ویژه در رژیم های جایگزین یا مکمل اپیوئیدها، حمایت می نماید. به عنوان مطالعه ای پیشگام که پتانسیل پیشگیرانه روتین را در زمینه درد جراحی بررسی می کند، این پژوهش نه تنها دامنه داروهای طبیعی ضددرد را گسترش می دهد، بلکه چالشی در برابر رویکرد صرفاً واکنشی به مدیریت درد پس از جراحی مطرح می سازد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به دلیل حمایت مالی صورت گرفته از این پژوهش تشکر و قدردانی می شود. این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است و پژوهش حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی شماره ۴۰۱۱۷۴۸ بوده و از نظر ملاحظات اخلاقی در دانشگاه علوم پزشکی مشهد تصویب گردیده است. هیچگونه تضاد منافی در این مطالعه وجود ندارد. ++ این نویسندگان به نسبت مساوی در نگارش مقاله فعالیت داشته اند. these authors contributed equally to this work.

می دهد که روتین ممکن است با مداخله در مراحل اولیه القای درد - از جمله نفوذ نوتروفیل ها و آزادسازی سیتوکین ها - روند حساس سازی محیطی و مرکزی را مهار کند (۱۹، ۲۰)؛ مسئله ای که با راهبردهای نوین "ضد درد پیشگیرانه" در ادبیات بالینی همخوانی دارد.

پاسخ دوز - وابسته فلاونوئید روتین (در محدوده ۵ تا ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) نیز بر قابلیت درمانی آن تأکید دارد. دوز ۲۰ میلی گرم، تقریباً به طور کامل علائم درد را معکوس کرد. این اثربخشی ممکن است ناشی از تعامل هم افزای خواص آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی روتین باشد. در تأیید این یافته ها، مطالعه ژائو^{۱۸} و همکاران نشان داد که مهار گونه های فعال اکسیژن (ROS) می تواند منجر به کاهش حساسیت گیرنده TRPV۱ شود که نقشی کلیدی در هایپرآلژزی حرارتی دارد (۲۱). همچنین، مهار مسیر COX-2، i-NOS توسط روتین، احتمالاً در کاهش آلودینیای مکانیکی مؤثر است (۲۲-۲۳). این عملکرد چندوجهی فلاونوئید روتین، بر خلاف داروهای NSAIDs است که عمدتاً مسیرهای خاصی را هدف قرار می دهند و از تأثیرگذاری مطلوب بر تعاملات عصب-ایمنی ناتوان هستند (۲۴). درمان پیشگیرانه با فلاونوئید روتین بسیار چشمگیر است؛ یافته ای که با داده های بالینی مبنی بر تأثیر مثبت ضد دردهای پیش از عمل در بهبود نتایج بلندمدت تطابق دارد (۲۵). این موضوع نشان می دهد که فلاونوئید روتین ممکن است با تنظیم مجدد آستانه های درد، سیستم عصبی را نسبت به آسیب جراحی به صورت پیشگیرانه آماده نماید؛ پدیده ای که در سایر مداخلات حاوی فلاونوئید نیز گزارش شده است (۲۶، ۲۷). با این حال، هرچند داده های رفتاری این مطالعه از این فرضیه حمایت می کنند، بررسی های مولکولی بیشتر مانند تحلیل های ایمنو هیستوشیمی برای تبیین دقیق سازوکارهای درگیر ضروری است.

با وجود آنکه این مطالعه به طور دقیق اثرات رفتاری روتین را در زمینه درد پس از جراحی بررسی کرده است، تفسیرهای مکانیستی ارائه شده عمدتاً مبتنی بر یافته های پیشین بوده و از استنتاج غیرمستقیم بهره می برد. سنجش مستقیم شاخص های التهابی (نظیر IL-6 و TNF- α یا فعالیت عصبی (مانند بیان c-Fos) می تواند قدرت تبیین علی یافته ها را تقویت

¹⁸ Gao

1. Shokrgozar A, Sepahmansour M, Emamipour S, Salehi M. The effectiveness of cognitive-behavioral intervention on pain perception and subjective well-being in patients with chronic low back pain. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2020; 8(4): 12-9.
2. Nazari-Serenjeh F, Ghasemzadeh Z. Brain Regions and Neurotransmitter Systems Involved in Stress-Induced Analgesia. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 13(1): 104-15.
3. NasrHeydarabadi N, Safdari R, Ghazi Saeedi M, Rahman A, Hakemi L, Kolivand P, Shaterian M. The importance of automated systems for information gathering and decision making support for the pain management in patient with spinal cord injury. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2016; 4(3): 81-90.
4. Misiółek H, Zajączkowska R, Daszkiewicz A, Woron J, Dobrogowski J, Wordliczek J, Owczuk R. Postoperative pain management—2018 consensus statement of the section of regional anaesthesia and pain therapy of the polish society of anaesthesiology and intensive therapy, the polish society of regional anaesthesia and pain therapy, the polish association for the study of pain and the national consultant in anaesthesiology and intensive therapy. *Anaesthesiology intensive therapy*. 2018; 50(3).
5. Fuller AM, Bharde S, Sikandar S. The mechanisms and management of persistent postsurgical pain. *Frontiers in Pain Research*. 2023; 4: 1154597.
6. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of pain research*. 2017: 2287-98.
7. Marciàno G, Vocca C, Evangelista M, Palleria C, Muraca L, Galati C, et al. The pharmacological treatment of chronic pain: from guidelines to daily clinical practice. *Pharmaceutics*. 2023; 15(4): 1165.
8. Rao PN, Mainkar O, Bansal N, Rakesh N, Haffey P, Urits I, et al. Flavonoids in the treatment of neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports*. 2021; 25(7): 43.
9. Forouzanfar F, Sahranavard T, Tsatsakis A, Iranshahi M, Rezaee R. Rutin: a pain-relieving flavonoid. *Inflammopharmacology*. 2025: 1-13.
10. Zamani K, Fakhri S, Kiani A, Abbaszadeh F, Farzaei MH. Rutin engages opioid/benzodiazepine receptors towards anti-neuropathic potential in a rat model of chronic constriction injury: relevance to its antioxidant and anti-inflammatory effects. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 202; 1: 5-15.
11. Forouzanfar F, Pourbagher-Shahri AM, Ahmadzadeh AM. Rutin attenuates complete Freund's adjuvant-induced inflammatory pain in rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2025; 28(3): 332.
12. Sharma A, Tirpude NV, Kumari M, Padwad Y. Rutin prevents inflammation-associated colon damage via inhibiting the p38/MAPKAPK2 and PI3K/Akt/GSK3 β /NF- κ B signalling axes and enhancing splenic Tregs in DSS-induced murine chronic colitis. *Food & function*. 2021; 12(18): 8492-506.
13. SHI T, WANG P, WANG T, KONG F, SUN Y, HUANG H, LI N. Rutin Prevents Spinal Cord Neuroinflammation via Downregulating p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024; 86(2).
14. Fayazzadeh S, Fakhri S, Abbaszadeh F, Farzaei MH. Role of l-arginine/nitric oxide/cyclic GMP/KATP channel signaling pathway and opioid receptors in the antinociceptive effect of rutin in mice. *Behavioural Pharmacology*. 2024; 35(7): 399-407.
15. Alonso-Castro AJ, Rangel-Velázquez JE, Isiordia-Espinoza MA, Villanueva-Solís LE, Aragon-Martinez OH, Zapata-Morales JR. Synergism between naproxen and rutin in a mouse model of visceral pain. *Drug Development Research*. 2017; 78(5): 184-8.
16. Zhu Q, Sun Y, Yun X, Ou Y, Zhang W, Li J-X. Antinociceptive effects of curcumin in a rat model of postoperative pain. *Scientific reports*. 2014; 4(1): 4932.
17. Rakhshandeh H, Pourbagher-Shahri AM, Hasanpour M, Iranshahi M, Forouzanfar F. Effects of Capparis Spinosa extract on the neuropathic pain induced by chronic constriction injury in rats. *Metabolic Brain Disease*. 2022; 37(8): 2839-52.
18. Khanizadeh A-M, Karimzadeh F. Experimental models of rheumatoid arthritis: Acute and chronic pain. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2017; 5(1): 98-109.
19. Carvalho TT, Mizokami SS, Ferraz CR, Manchope MF, Borghi SM, Fattori V, et al. The granulopoietic cytokine granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) induces pain: Analgesia by rutin. *Inflammopharmacology*. 2019; 27: 1285-96.
20. Abd Nikfarjam B, Adineh M, Hajiali F, Nassiri-Asl M. Treatment with rutin-a therapeutic strategy for neutrophil-mediated inflammatory and autoimmune diseases:-anti-inflammatory effects of rutin on neutrophils.

- Journal of pharmacopuncture. 2017; 20(1): 52.
21. Gao N, Li M, Wang W, Liu Z, Guo Y. The dual role of TRPV1 in peripheral neuropathic pain: Pain switches caused by its sensitization or desensitization. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2024; 17: 1400118.
22. Nafees S, Rashid S, Ali N, Hasan SK, Sultana S. Rutin ameliorates cyclophosphamide induced oxidative stress and inflammation in Wistar rats: role of NFκB/MAPK pathway. *Chemico-biological interactions*. 2015; 231: 98-107.
23. Lee JY, Choi HY, Park CS, Jang C, Lee KT, Lee JY, et al. Inhibition of COX-2 alleviates lumbar spinal stenosis-induced chronic mechanical allodynia in rats. *International Immunopharmacology*. 2019; 75: 105738.
24. Su P-YP, Zhang L, He L, Zhao N, Guan Z. The role of neuro-immune interactions in chronic pain: implications for clinical practice. *Journal of Pain Research*. 2022: 2223-48.
25. Wang S, Zhang T, Wang P, Li X, Kong C, Sun W, Lu S. The Impact of Perioperative Multimodal Pain Management on Postoperative Outcomes in Patients (Aged 75 and Older) Undergoing Short-Segment Lumbar Fusion Surgery. *Pain Research and Management*. 2022; 202. 9052246: 1(2).
26. Alghamdi S. Antinociceptive effect of the citrus flavonoid eriocitrinon postoperative pain conditions. *Journal of Pain Research*. 2020: 805-15.
27. Zhou Y, Cai S, Moutal A, Yu J, Gómez K, Madura CL, et al. The natural flavonoid naringenin elicits analgesia through inhibition of NaV1. 8 voltage-gated sodium channels. *ACS Chemical Neuroscience*. 2019; 10(12): 4834-46.
28. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *British journal of anaesthesia*. 2013; 111(1): 52-8.