

Evaluation of the analgesic effect of hydroalcoholic extract of Cinnamomum in rats

Izadpanah E., PhD¹, Nikandam F., Student of Medicine², Moloudi M.R., PhD³, Hassanzadeh K., PhD⁴

1. Assistant Professor of Physiology, Cellular and Molecular Research Center. Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

2. Student of Medicine, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

3. Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology & Pharmacology, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

4. Associate Professor of Pharmacology, Cellular and Molecular Research Center. Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran (Corresponding Author), Tel:+98-87-33666648, kambizhassanzadeh@gmail.com

ABSTRACT

Background and Aim: There have been reports of beneficial effects of Cinnamomum extract on the respiratory disorders, digestive problems, menstrual pain and inflammatory diseases such as arthritis. The aim of this study was to evaluate the analgesic effects of hydroalcoholic extract of Cinnamomum in rats by using plantar test.

Material and Methods: Wistar male rats were divided into six groups (n=8) randomly. The rats received either hydroalcoholic extract of Cinnamomum (200, 400, mg/kg) alone, or in combination with naloxone or flumazenil intraperitoneally and after 30, 60 and 90 min, the analgesic effects of the extracts was assessed by means of plantar test.

Results: The results showed that injection of hydroalcoholic extract of Cinnamomum (400 mg/kg, ip) increased significantly the time delay in response to thermal pain inducing effect in pain model of plantar test at 60 (P <0.05) and 90 (P <0.01) min after injection compared to the control group. In addition, we found no significant differences between experimental and control groups in relation to the analgesic effect of 400 mg/kg of Cinnamomum extract, with naloxone or flumazenil and the analgesic effect of Cinnamomum extract was blocked.

Conclusion: Our findings confirmed the analgesic effect of Cinnamomum extract. Considering the effects of flumazenil and naloxone on inhibition of the Cinnamomum analgesia, it seems that opioidergic and GABAergic pathways may be involved in the mechanism of Cinnamomum analgesic effect.

Keyword: Hydroalcoholic extract of Cinnamomum, Analgesic effect, Plantar test.

Received: Apr 3, 2016 **Accepted:** May 31, 2016

بررسی اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی دارچین در موش صحرایی

اسماعیل ایزدپناه^۱، فاطمه نیک اندام^۲، محمد رمان مولودی^۳، کامبیز حسن زاده^۴

۱. استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۲. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۳. استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۴. دانشیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مولف مسوول)، تلفن ثابت: ۰۸۷-۳۳۶۶۶۶۴۸ ،
kambizhassanzadeh@gmail.com

چکیده:

زمینه و هدف: گزارش هایی مبنی بر اثرات مفید گیاه دارچین در بهبود مشکلات تنفسی، گوارشی، تسکین دردهای ماهیانه زنانه و بیماری های التهابی مانند آرتрит وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات ضد دردی عصاره هیدروالکلی دارچین در موش صحرایی به روش پلاتنار تست بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، موش های صحرایی نر از نژاد ویستار در ۶ گروه ۸ تایی قرار گرفتند: گروه های آزمایشی تحت تیمار با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg عصاره هیدروالکلی دارچین به تنهایی، به همراه نالوکسان یا فلومازنیل از طریق داخل صفاقی قرار گرفتند. اثر ضد دردی با استفاده از دستگاه پلاتنار در زمان های ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه ارزیابی شد.

یافته ها: نتایج مطالعه ما نشان داد تزریق داخل صفاقی دوز ۴۰۰ mg/kg عصاره هیدروالکلی دارچین در مدل درد سنجی پلاتنار، مدت زمان تاخیر در پاسخ به اثرات دردزایی حرارتی در زمان ۶۰ و ۹۰ دقیقه پس از تزریق را در مقایسه با گروه کنترل بصورت معنی داری به ترتیب با $P < 0/05$ و $P < 0/01$ افزایش داد. همچنین نتایج نشان داد، اثر ضد دردی در گروه دریافت کننده ۴۰۰ mg/kg عصاره هیدروالکلی دارچین به همراه نالوکسان یا فلومازنیل در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری نداشته و از القاء اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی دارچین جلوگیری شد.

نتیجه گیری: یافته های حاصل از این مطالعه حاکی از اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی دارچین بود. با توجه به اثر فلومازنیل و نالوکسان در پیشگیری از اثر ضد دردی دارچین، به نظر می رسد مسیرهای اپیوئیدی و گابائوژنیک در بروز ضد دردی دارچین دخیل باشند.

کلید واژه ها: عصاره هیدروالکلی دارچین، اثر ضد دردی، آزمون پلاتنار.

وصول مقاله: ۹۵/۱/۱۵ اصلاحیه نهایی: ۹۵/۳/۵ پذیرش: ۹۵/۳/۱۱

مقدمه

درد به عنوان مجموعه‌ی پیچیده‌ای از تجارب ناخوشایند حسی، عاطفی و شناختی حاصله از آسیب بافتی و تظاهرات واکنش‌های اتونومیک، سایکولوژیک و رفتاری تعریف شده است. درد ناشی از فشارها و دماهای شدید آسیب رسان یا مولکول‌های سمی و واسطه‌های التهابی است (۱). میلیون‌ها نفر از مردم سراسر جهان دچار دردهای حاد یا مزمن هستند و یکی از شایعترین علل مراجعه به پزشکان دردهای مزمن است (۲). دسته‌های مختلفی از داروهای کاهنده درد در بازار دارویی وجود دارند که شامل: اپیوئیدها، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، ضد افسردگی‌ها و ضد تشنج‌ها از جمله بنزودیازپین‌ها می‌باشند. اگرچه این داروها درد را کاهش می‌دهند، اما مصرف این داروها با عوارض جانبی همراه بوده و در استفاده طولانی مدت تحمل به اثرات ضد دردی و کاهش اثر القاء می‌شود. بنابراین یافتن داروهای ضد درد با مکانیسم‌های عمل متفاوت و عوارض کم یک امر ضروری بوده و مورد توجه محققین می‌باشد (۳). اخیراً مطالعاتی نشان داده‌اند که دارچین می‌تواند اثرات متنوعی بر ارگانهای مختلف بدن داشته باشد (۴).

این گیاه با نام علمی *cinnamomum* دارای دو گونه *cinnamomum zaylanicum* *blume* و *cinnamomum aromaticum* است. گزارش‌هایی مبنی بر اثر درمانی آن در مشکلات تنفسی، گوارشی، دردهای ماهیانه زنانه و بیماری‌های التهابی مانند آرتریت وجود دارد (۷-۴). در مورد اثرات آرامبخشی دارچین، در متون قدیمی عنوان شده است که دارچین در درمان جنون، اضطراب، وسواس و عصبانیت شدید به کار رفته است (۸). بعلاوه مطالعاتی حاکی از اثر تسکین دهنده‌ی این گیاه در دردهای میگرنی و التهاب کلیه می‌باشند (۹ و ۱۰). همچنین مشخص شده است که دارچین در کاهش علائم قطع مصرف مرفین موثر است (۱۱). دارچین حاوی ترکیباتی

است که دارای خاصیت تسکینی و کاهنده التهاب می‌باشد (۱۳ و ۱۲).

مطالعات نشان داده‌اند که اوژنول موجود در دارچین دارای اثرات ضد دردی مرکزی است. در این رابطه مسیرهای احتمالی اثر گذاری آن شامل مهار ورود کلسیم به داخل سلول، مهار رهاسازی نوروترنسمیترهای دخیل در انتقال پیام درد و مهار کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی در شاخ خلفی نخاع است (۱۶-۱۴).

بنابراین با توجه به مطالب ارائه شده و با عنایت به اینکه عوارض جدی، تحمل به اثرات ضد دردی و بعضاً وابستگی، مصرف داروهای پروتکل‌های تسکین دهنده درد در حال حاضر را با چالش مواجه نموده است و یافتن داروهایی با میزان عوارض و وابستگی کمتر مورد استقبال قرار می‌گیرد، لذا در این مطالعه برآنیم تا به بررسی اثر ضد دردی دارچین در موش صحرایی به روش *Plantar test* پردازیم تا در صورت حصول نتایج مناسب بتوان از عصاره این گیاه به عنوان یک درمان کمکی به همراه داروهای ضد درد در کاهش دردهای حاد و مزمن سود برد.

روش بررسی

حیوانات:

در این پژوهش تجربی از ۴۸ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (تهیه شده از موسسه رازی، کرج) در محدوده وزنی 20 ± 270 گرم استفاده شد. نگهداری حیوانات در قفسهای استاندارد و در اتاقی تحت سیکل روشنایی/ تاریکی ۱۲ ساعته با دمای 23 ± 2 درجه سانتیگراد بود و حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. به منظور تطابق با شرایط محیطی و به حداقل رساندن استرس، از یک هفته قبل، حیوانات روزانه به توسط آزمایشگر به محفظه مخصوص آزمایش منتقل می‌شدند. پروتکل انجام آزمایشات، مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات

استخراج تا بی رنگ شدن عصاره داخل سوکسیله ادامه یافت. عصاره به دست آمده با دستگاه تبخیر در خلاء (روتاری اوپراتور) و در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد خشک و در ظروف شیشه ای در بسته تا زمان استفاده در یخچال نگهداری شد (۱۷).

ارزیابی درد:

در این مطالعه برای ارزیابی درد از روش هارگریوز (درد حرارتی) استفاده گردید (۱۸). در این روش ارزیابی، ابتدا حیوانات بمدت ۳۰ دقیقه در دمای کنترل شده 23 ± 2 درجه سانتیگراد به منظور تطابق در محفظه ای شفاف از جنس پلکسی گلاس با ابعاد ۲۰ سانتی متر طول \times ۱۰ سانتی متر عرض \times ۱۲ سانتی متر ارتفاع روی صفحه ای شیشه ای دستگاه پلاتنار تست قرار داده شدند. سپس منبع (اشعه نور) حرارتی که قابلیت جابجایی و تحرک دارد به طور مستقیم در زیر سطح کف پای عقبی حیوان قرار داده شد. به محض فشار دادن دکمه منبع حرارتی دستگاه، یک محرک مداوم حرارت نوری به کف پای عقبی حیوان اعمال گردیده و مدت زمان بین اعمال محرک حرارت نوری به کف پای عقبی حیوان و رفلکس دور کردن پا از منبع حرارت نوری بعنوان زمان تاخیر در نظر گرفته می شد. مدت زمان تاخیر پایه برای هر حیوان (میانگین سه بار اندازه گیری) بدست می آمد. همچنین شدت نور طوری تنظیم شده بود که مدت زمان تاخیر پایه ۵-۶ ثانیه باشد. به منظور جلوگیری از آسیب بافتی حداکثر زمان در معرض قرار گرفتن اشعه نوری ۲۰ ثانیه بوده و بعد از این زمان منبع حرارت نور بصورت خودکار قطع می شد. در هر گروه بعد از ثبت مدت زمان تاخیر پایه، برای هر حیوان تزریق داروها انجام و ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق حامل یا داروها مدت زمان تاخیر بصورت درصد حداکثر اثر ممکن (MPE٪) ثبت گردید

$$(19) \%MPE = \frac{\left[\text{مدت زمان تاخیر پایه (ثانیه)} - \text{مدت زمان تاخیر بعد از تجویز دارو (ثانیه)} \right]}{\left[\text{مدت زمان تاخیر پایه (ثانیه)} - \text{حداکثر زمان قطع منبع حرارت (ثانیه)} \right]} \times 100$$

آزمایشگاهی (نشریه موسسه ملی سلامت شماره ۸۵-۲۳، تجدید نظر شده ۱۹۸۵) بود.

گروههای آزمایش:

حیوانات بصورت تصادفی به ۶ گروه ۸ تایی به این شرح تقسیم شدند:

گروه دریافت کننده نرمال سالین (۱ ml/kg) به عنوان گروه کنترل سالم

گروه دریافت کننده حامل عصاره هیدروالکلی دارچین (DMSO ۵۰٪ در سالین) به عنوان گروه کنترل حامل

گروههای دریافت کننده عصاره هیدروالکلی دارچین ۲۰۰، ۴۰۰ mg/kg

گروه دریافت کننده عصاره هیدروالکلی دارچین ۴۰۰ mg/kg به همراه فلومازینیل (۲ mg/kg, ip)

گروه دریافت کننده عصاره هیدروالکلی دارچین ۴۰۰ mg/kg به همراه نالوکسان (۴ mg/kg, ip)

مواد

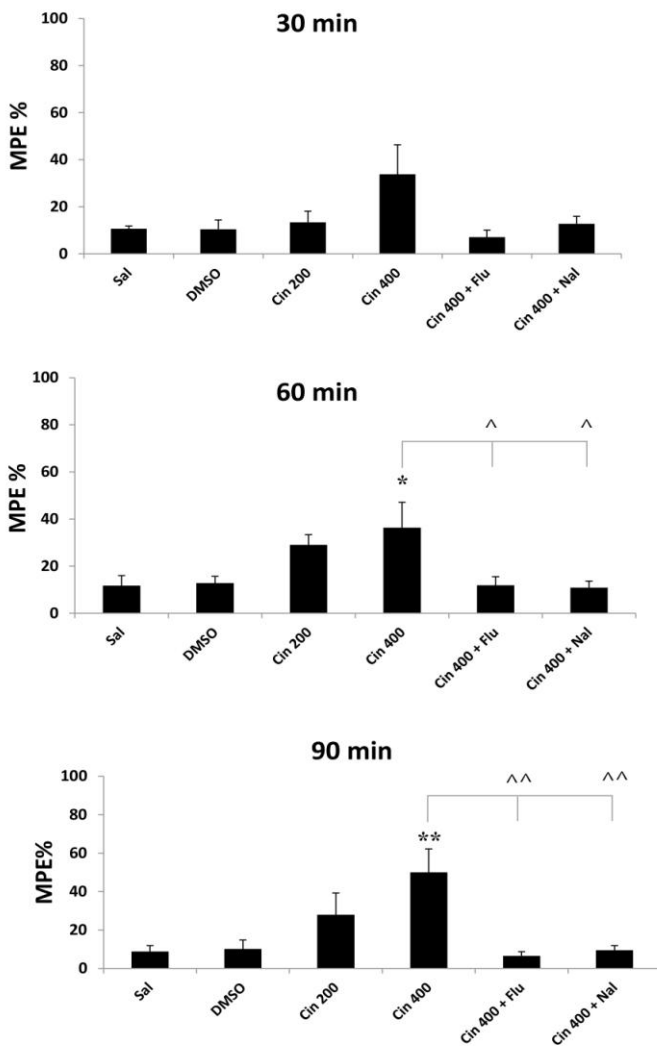
عصاره هیدروالکلی دارچین (دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg در حلال ۵۰٪ نرمال سالین - دی متیل سولفوکساید). فلومازینیل (شرکت Synthron) و نالوکسان (شرکت داروپخش) که در نرمال سالین حل شده و با استفاده از سرنگ انسولین ۱ میلی لیتر بصورت داخل صفاقی تزریق شدند.

عصاره گیری:

برای استخراج عصاره هیدروالکلی دارچین، از روش استخراج پیوسته با دستگاه سوکسیله و حرارت در نقطه جوش حلال استفاده شد. بدین منظور پودر گیاه مورد نظر را به مقدار ۲۰۰ گرم در کارتوش استوانه ای تهیه شده از کاغذ صافی واتمن، ریخته و در دستگاه سوکسیله یک لیتری قرار داده شد. این پودر به کمک حلال اتانول مورد استخراج قرار گرفت. دمای بن ماری در شرایط استخراج با حلال ذکر شده در دمای ۷۰ و ۸۰ درجه سانتی گراد تنظیم گردید.

آنالیز آماری:

بیشتری در مقایسه با گروه کنترل در بازه زمانی ۹۰ دقیقه بعد از تزریق را سبب شد (جدول ۱).



داده ها به صورت میانگین \pm SEM برای ۸ موش در هر گروه بیان شد. در مورد پیش فرض های استفاده از آزمون های پارامتریک، با توجه به اینکه تعداد نمونه ها در هر گروه ۸ حیوان بود، به منظور به کار گیری تست پارامتریک ANOVA شاخص های زیر بررسی و استفاده از آن تأیید گردید. الف- در تست نرمالیتی sig value معنی دار نبود ب- تست هموژنیتی واریانسها معنی دار نبود. بنابراین از آنوای یکطرفه استفاده شد. در همه تحلیل ها مقادیر $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

یافته ها در نمودار ۱ نشان داد تزریق داخل صفاقی دوز ۴۰۰ mg/kg عصاره هیدروالکلی دارچین در مدل درد سنجی پلانتار، مدت زمان تاخیر در پاسخ به اثرات دردزایی حرارتی در زمان ۶۰ و ۹۰ دقیقه پس از تزریق را در مقایسه با گروه کنترل بصورت معنی داری به ترتیب با $P < 0.05$ و $P < 0.01$ افزایش داد. همچنین نتایج نشان داد، اثر ضد دردی در گروه دریافت کننده ۴۰۰ mg/kg عصاره هیدروالکلی دارچین به همراه نالوکسان یا فلومازینیل در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری نداشته و از القاء اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی دارچین جلوگیری نموده بطوری اثر آن نسبت به گروه دریافت کننده دارچین به تنهایی، کاهش معنی داری را نشان داد ($P < 0.01$). همچنین نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری بین اثر ضد دردی حامل دارچین (۵۰٪ نرمال سالین - دی متیل سولفوکساید) و گروه دریافت کننده نرمال سالین وجود نداشت.

ارزیابی اثر ضد دردی تام بر اساس شاخص سطح زیر منحنی MPE% در مقابل زمان، نشان داد که تزریق داخل صفاقی عصاره هیدروالکلی دارچین با دوزهای ۴۰۰ و ۲۰۰ mg/kg بطور معنی داری اثر ضد دردی

نمودار ۱. مقایسه اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی دارچین (mg / kg IP، ۴۰۰ و ۲۰۰) در زمانهای ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه بعد از تزریق با استفاده از آزمون پلانتار (n=۸) ($p < 0.01$ ، $p < 0.05$). * نشان دهنده اختلاف با گروه کنترل دریافت کننده نرمال سالین. ^ نشان دهنده اختلاف با گروه دریافت کننده عصاره هیدروالکلی دارچین (IP، ۴۰۰ mg / kg)، ($p < 0.05$ و $p < 0.01$). ^نرمال سالین= sal، دی متیل سولفوکساید= DMSO، دارچین= Cin، فلومازینیل= Flu، نالوکسان= Nal.

جدول ۱. مقایسه ی AUC مربوط به گروههای مختلف مورد مطالعه

خطای استاندارد	(AUC) سطح زیر منحنی	درمان دارویی
۱۶۶	۶۹۳/۵	نرمال سالین (کنترل)
۳۰۳	**۱۴۹۰/۶	دارچین ۲۰۰
۶۴۷	***۲۳۴۷/۷	دارچین ۴۰۰
۱۴۰	۵۶۱/۶	دارچین ۴۰۰ + فلومازینیل
۶۴	۶۶۰/۷	دارچین ۴۰۰ + نالوکسان

جدول ۱. سطح زیر نمودار (AUC) مربوط به MPE% برای هر گروه های مختلف مورد مطالعه. برای محاسبه ی AUC از قانون دوزنقه استفاده شد. $P < 0.05$ در تمام آنالیزها معنی دار در نظر گرفته شد. $P < 0.001$ و $P < 0.01$ در مقایسه با گروه نرمال سالین.

بحث

سینام آلدئید در دوز های بالا دارای اثر آرامش بخش و تسکینی است (۱۲) که موید نتایج مطالعه حاضر است. همچنین گزارش شده است، اوژنول که یکی از ترکیبات موجود در دارچین است دارای اثرات ضد دردی مرکزی است و مسیر احتمالی اثر آن، مهار ورود کلسیم به داخل سلول، مهار رها سازی نوروترنسمیترهای دخیل در انتقال پیام درد و مهار کانالهای وابسته به ولتاژ سدیمی در شاخ خلفی نخاع است (۱۶ و ۱۵). مکانیسمهای فوق می توانند توجیه کننده اثرات دارچین در کاهش احساس درد در مطالعه حاضر باشند.

همچنین مشخص شده است که اوژنول در کاهش تخلیه های الکتریکی شبه صرعی در نئوکورتکس و هیپوکامپ رت موثر بوده که محققین به خاطر این اثر استفاده از اوژنول را در کاهش تشنج پیشنهاد نموده اند (۲۲). از طرفی داروهای ضد تشنج در کاهش درد، خصوصاً دردهای نوروپاتییک مورد استفاده قرار می گیرند.

همچنین در این مطالعه اثرات عصاره هیدروالکلی دارچین همراه با آنتاگونیستهای اپیوئیدی و گابا مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که تجویز همزمان دارچین به همراه نالوکسان و یا فلومازینیل از القاء اثرات ضد دردی دارچین جلوگیری نمود. بنابراین دارچین در حضور آنتاگونیستهای

نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره هیدروالکلی دارچین با دوز ۴۰۰ mg/kg اثرات ضد دردی داشت. با وجود اینکه تفاوت اثر ضد دردی گروه تیمار در زمان ۹۰ نسبت به ۶۰ دقیقه در مقایسه با کنترل از لحاظ آماری درجه معنی داری بیشتری نشان داد، اما تفاوت اثر ضد دردی بین این دو زمان معنی دار نبود. مطالعات محدودی در رابطه با اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی دارچین انجام شده است. در مطالعه ی دشتی و همکاران اثرات ضد دردی و ضد التهابی دارچین در موش ها توسط تست فرمالین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه در تأیید یافته های ما، نشان داد که دارچین در دوز ۵۰۰ mg/kg شدت التهاب را در دومین فاز تست فرمالین کاهش داد اما در دوزهای پایتتر تاثیری در کاهش شدت دردهای التهابی نداشت (۲۰). نتایج مطالعه ی کارآزمایی بالینی محمدی و همکاران نشان داد که تجویز موضعی عصاره دارچین به مدت یک هفته متعاقب اپیزوتومی سبب کاهش دردهای پرینه شد. همچنین در گروه دارچین بهبودی معنی داری در محل اپیزوتومی در مقایسه با گروه کنترل گزارش نمودند (۲۱). مطالعات نشان داده است که دارچین حاوی ترکیباتی نظیر سینام آلدئید و اوژنول است (۱۳). Liao و همکاران گزارش نمودند که

ندارد و دلیل آن احتمالاً مربوط به تفاوت مدل ایجاد درد در این دو مطالعه باشد.

قادرخانی و همکاران، اثر ضد تشنجی عصاره ی هیدرو الکلی دارچین را در مدل تشنج القاء شده توسط استریکنین گزارش نمودند. با توجه به مکانیسم اثر استریکنین در ایجاد تشنج از طریق مسیر گابائثرژیک، و از طرفی اثر عصاره دارچین در پیشگیری از این پدیده، به نظر می رسد که نتایج این مطالعه موید یافته های ما در توجیه مکانیسم اثر عصاره از طریق مسیر گابائثرژیک باشد (۱۷).

نتیجه گیری

یافته های حاصل از این مطالعه حاکی از اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی دارچین در مدل پلاتنار در موشهای صحرایی سالم بود. با توجه به اثر گذاری فلومازنیل و نالوکسان در پیشگیری از اثر ضد دردی دارچین، به نظر می رسد مسیرهای اپیوئیدی و گابائثرژیک در بروز پدیده فوق دخیل باشند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بدینوسیله تشکر و سپاس خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کردستان بخاطر حمایتهای مالی اعلام می دارند. ضمناً نتایج این مطالعه از پایان نامه دانشجوی مقطع دکترای عمومی پزشکی استخراج گردیده است.

اپیوئیدی و گابا در مقایسه با گروه کنترل اثر ضد دردی نداشت. بر اساس این نتایج به نظر می رسد که فلومازنیل با دوز به کار رفته اثرات ضد دردی دارچین را به میزان بیشتری کاهش داده باشد، هر چند که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین گروه های دریافت کننده دارچین - فلومازنیل و دارچین - نالوکسان وجود نداشت. این نتایج با مطالعات پیشین که نشان دادند اوژنول موجود در عصاره دارچین، اثر آگونیستی روی گیرنده $GABA_A$ و اثر آنتاگونیستی روی گیرنده ان-متیل دی-آسپاراتات (NMDA) دارد، همسو است (۲۳).

در تایید این نتایج یافته ها در جدول ۱ نشان داد که اثر ضد دردی تام دارچین در طول دوره ۹۰ دقیقه ارزیابی، بطور معنی داری از گروه کنترل بیشتر بوده و فلومازنیل و نالوکسان از بروز اثرات ضد دردی دارچین جلوگیری نموده و اثر فلومازنیل در این زمینه بیشتر به نظر می رسد. هر چند که تفاوت معنی داری با گروه نالوکسان نداشت. از طرفی ارضی و همکاران جهت مشخص نمودن مسیر اثر گذاری اثر ضد دردی دارچین در مدل ایجاد درد فرمالین از نالوکسان به همراه دارچین استفاده نمودند و گزارش کردند که اثر ضد دردی دارچین در حضور نالوکسان از بین نرفت. لذا نتیجه گرفتند که این اثر وابسته به گیرنده های اپیوئیدی نبوده است (۲۴). نتایج مطالعه آنها با مطالعه ما هم خوانی

References

- Hassanzadeh K, Izadpanah E. Neuroprotection and pain management. In: Racz G, editor. Pain management- current issues and opinions. Intech; [Online]. [cited 2012]; Available from: <http://www.intechopen.com/books/painmanagement-current-issues-andopinions/neuroprotection-and-pain-management>: 81-100
- Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S, Sprott H. Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology* 2008; 47: 670-8.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305.

4. Khan A, Safdar M, Khan MMA, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003;26: 3215-8.
5. Shen Y, Fukushima M, Ito Y, Muraki E, Hosono T, Seki T, et al. Verification of the antidiabetic effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) using insulin-uncontrolled type 1 diabetic rats and cultured adipocytes. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2010; 74: 2418-25.
6. Ouattara B, Simard RE, Holley RA, Piette GJ-P, Bégin A. Antibacterial activity of selected fatty acids and essential oils against six meat spoilage organisms. *International journal of food microbiology*. 1997;37:155-62.
7. Brahmachari S, Jana A, Pahan K. Sodium benzoate, a metabolite of cinnamon and a food additive, reduces microglial and astroglial inflammatory responses. *The Journal of Immunology*. 2009;183: 5917-27.
8. Aynehchi Y. Pharmacognosy and medicinal plant of Iran. 1st ed. Tehran, Iran: Tehran University Publication; 1986. p. 261-2. [In Persian].
9. Duke JA. Handbook of medicinal herbs. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2002. p. 99-113.
10. Avicenna. The Canon of medicine. Trans. Shrafkandi A. 1st ed. Tehran, Iran: Soroush Press; 2008. p. 116. [In Persian].
11. Heydari S, Hassanzadeh K, Moloudi M, Izadpanah E. Effect of hydroalcoholic extract of *Cinnamomum* on morphine-induced withdrawal symptoms in rats. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2015; 20: 8-14.
12. Liao B-C, Hsieh C-W, Liu Y-C, Tzeng T-T, Sun Y-W, Wung B-S. Cinnamaldehyde inhibits the tumor necrosis factor- α -induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells by suppressing NF- κ B activation: Effects upon I κ B and Nrf2. *Toxicology and applied pharmacology*. 2008;229:161-71.
13. Jayaprakasha G and LJM Rao. Chemistry, biogenesis, and biological activities of *Cinnamomum zeylanicum*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2011;51: 547-562.
14. Willis WD. Role of neurotransmitters in sensitization of pain responses. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;933: 142-156.
15. Chen SJ., MH Wang, and J Chen. Antiplatelet and calcium inhibitory properties of eugenol and sodium eugenol acetate. *General Pharmacology: The Vascular System* 1996; 27: 629-633.
16. Cho JS, Kim TH, Lim J-M, Song J-H. Effects of eugenol on Na⁺ currents in rat dorsal root ganglion neurons. *Brain research*. 2008;1243:53-62.
17. Ghaderkhani S, Moloudi MR, Izadpanah E, Mohammadi R, Rostami A, Khomand P, Hassanzadeh K. Effect of Hydroalcoholic Extract of *Cinnamomum* on Strychnine-Induced Seizure in Mice. *J Isfahan Med Sch* 2014; 32:1388-1395.
18. Zanjani B, Moloudi MR, Izadpanah E, Hassanzadeh K. Effect of Methylphenidate on Methadone-Induced Analgesia in Rat. *J Isfahan Med Sch* 2015; 33: 316-25.
19. Amini Y, Moloudi R, Izadpanah E, Hassanzadeh K. N-Acetylcysteine Provides Analgesic Effect in Rats. *Journal of Isfahan Medical School*. 2013; 31: 1682-9.
20. Dashti-Rahmatabadi M, Vahidi Merjardi A, Pilavaran A, Farzan F. Antinociceptive effect of cinnamon extract on formalin induced pain in rat. *SSU_Journals*. 2009; 17:190-9.
21. Mohammadi A, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Javadzadeh Y, Fardiazar Z, Effati-Daryani F. Effects of cinnamon on perineal pain and healing of episiotomy: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of integrative medicine*. 2014; 12: 359-66.

22. Müller M, Pape H-C, Speckmann E-J, Gorji A. Effect of eugenol on spreading depression and epileptiform discharges in rat neocortical and hippocampal tissues. *Neuroscience*. 2006;140: 743-51.
23. Guénette SA, Ross A, Marier J-F, Beaudry F, Vachon P. Pharmacokinetics of eugenol and its effects on thermal hypersensitivity in rats. *European journal of pharmacology*. 2007; 562: 60-7.
24. Arzi A, Sarkaki A, Aghel N, Nazari Z, Saeidnejad S. Study of Analgesic Effect of Hydroalcoholic Extract of Cinammom. *Sci Med J*. 2011; 10: 271-9.