مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/دوره بیستم /خرداد و تیر ۱۳۹۴/ ۱۴-۸

بررسی اثر عصاره هیدروالکلی دارچین بر علائم قطع مصرف مرفین در موش صحرائی

سارا حیدری[۱]، کامبیز حسن زاده[۲]، محمد رامان مولودی[۳]، اسماعیل ایزدپناه[۴]

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

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

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

۴.استادیار، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. (مولف مسئول)،تلفن ثابت: ۰۸۷-۳۱۸۲۷۴۰۲

eizadpanah2000@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: مکانیسمهای دقیق وابستگی به اپیوئیدها و سندرم قطع مصرف هنوز بطور کامل شناخته نشده اند. از دیر باز مطالعات زیادی در رابطه با عواملی که بتوانند علایم قطع مصرف را کاهش دهند و خود منجر به وابستگی نشوند، صورت گرفته است. دارچین یک داروی گیاهی است که برای بهبود اختلالات تنفسی، مشکلات گوارشی، آرتریت، دیسمنوره و درد گلو مورد استفاده قرار گرفته است. این عامل گیاهی به عنوان آرام بخش در طب سنتی چین و هند استفاده می شود. هدف از این مطالعه شناخت اثر عصاره هیدروالکلی دارچین بر علایم قطع مصرف مرفین در موش صحرایی بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، موش های صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۷۵-۲۲۵ گرم بطور تصادفی در ۵ گروه ۸ تایی وارد مطالعه شدند. به منظور القای وابستگی، از روش تزریق زیر جلدی دوزهای فزاینده مرفین در یک دوره ۱۳ روزه استفاده شد. در روز سیزدهم نیم ساعت بعد از آخرین دوز تزریق مرفین، به گروه کنترل، سالین (۱ ml/kg) و به ۳ گروه درمانی به ترتیب عصاره هیدروالکلی دارچین در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق شد. پس از نیم ساعت، به همهٔ گروه ها نالوکسان (۴ mg/kg, ip) تزریق و به مدت ۶۰ دقیقه علایم قطع مصرف شامل (پرش، ایستادن روی پاها، تیمار کردن آلت تناسلی، کشیدن شکم روی زمین و حرکات شبیه سگ خیس) ثبت گردید.

یافته ها: نتایج این مطالعه نشان داد که دارچین در دوز ۵۰ mg/kg، ۱۰۰ و ۲۰۰ در مقایسه با گروه کنترل دریافت کننده مرفین، بطور معنی‌داری رفتار تیمار ناحیه تناسلی را کاهش داد. همچنین این عصاره در تمامی دوزهای بکار رفته، توانست علایم تام سندرم ترک را در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی داری کاهش دهد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج بدست آمده، عصاره هیدروالکلی دارچین در کاهش علایم قطع مصرف مرفین موثر بوده است.

واژه های کلیدی: عصاره هیدروالکلی دارچین، مرفین، علایم قطع مصرف

وصول مقاله:۹۳/۸/۴ اصلاحیه نهایی:۹۳/۱۰/۱۶ پذیرش:۹۳/۱۰/۳۰

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-22]

[DOI: 10.22102/20.2.8]

مقدمه

اپیوئیدها به عنوان یکی از بهترین گروه‌های داروئی جهت کاهش دردهای شدید حاد و مزمن همچنان بطور وسیع به کار گرفته می‌شوند. مرفین یک آگونیست اپیوئیدی است که از گذشته های دور به عنوان یک تسکین دهنده درد قوی استفاده شده است. اما مشکل عمده ای که در مصرف طولانی مدت اپیوئیدها وجود دارد مسئله‌ی بروز تحمل و به دنبال آن بروز وابستگی به آنها می‌باشد (۱). بطور کلی وابستگی به اپیوئیدها منجر به ایجاد یک سطح تعادلی جدید ناشی از تکرار مصرف مواد اپیوئیدی در سیستم عصبی می‌شود و در صورت عدم مصرف ماده مذکور، چون این سطح تعادلی بهم می‌خورد، حالت محرومیت و یا ترک ایجاد می‌شود که با مصرف ماده‌ی اپیوئیدی از بین می‌رود (۲). وابستگی ایجاد شده دارای علایم جسمی (وابستگی جسمی) و روان‌شناختی (وابستگی روانی) می‌باشد. از طرفی قطع مصرف دارو منجر به ایجاد نوعی سندرم محرومیت مشخص می‌گردد که واکنش تشدید یافته ای از معکوس شدن اثرات حاد فارماکولوژیک اپیوئید را منعکس می‌سازد. مطالعات مختلف در زمینه‌ی داروها و عواملی که بتواند تحمل و وابستگی را کاهش دهند صورت گرفته و همگی بیان کننده‌ی این هستند که جهت کاهش این علایم شناخت مکانیسم‌های دخیل در وابستگی ضروری است (۳).

از دیر باز مطالعات زیادی در رابطه با مواد و داروهایی که بتوانند این علایم را کاهش دهند، صورت گرفته است (۷-۴). اخیراً بکار گیری ترکیبات گیاهی به عنوان درمان کمکی در بیماریهای مختلف مورد توجه قرار گرفته است.

دارچین با نام علمی Cinnamomum دارای دو گونه Cinnamomum zeylanicum Blume و Cinnamomum aromaticum Ness می باشد و یکی از قدیمی ترین داروهای گیاهی است که در طب سنتی چین به خواص متعدد آن اشاره شده است. همچنین در طب سنتی هندوستان، دارچین بطور وسیعی بعنوان آرام بخش، درمان ناراحتی های تنفسی، گوارشی، دردهای زنانه و بیماریهای التهابی مانند آرتریت مورد استفاده قرار گرفته است (۱۱-۸). با توجه به اینکه، داروهای آرام بخش از جمله بنزودیازپینها علائم قطع مصرف اپیوئیدها را کاهش می دهند ولی خود ایجاد وابستگی می کنند، و از آنجاییکه اثرات آرام بخشی و عصاره هیدروالکلی دارچین به اثبات رسیده است (۹) لذا هدف از مطالعه حاضر ارزیابی اثر عصاره هیدروالکلی دارچین بر علائم قطع مصرف مرفین در موش صحرایی بود.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از موشهای صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۷۵-۲۲۵ گرم استفاده گردید که از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات انستیتو پاستور تهران تهیه و بعد از انتقال به حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی کردستان در قفس های جداگانه و در دمای ۲± ۲۲ درجه سانتیگراد و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. در تمام مدت حیوانات آزادانه به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. در تمامی گروهها سه روز قبل از انجام آزمایشات و مطالعات رفتاری هر روز دو بار و هر بار به مدت ۱۵ دقیقه حیوانات با محیط آزمایش، آزمایشگر و محفظه استوانه ای آشنا می شدند تا استرس ناشی از تغییر محل زندگی و تماس با آنها به حداقل ممکن برسد. همچنین هر روز قبل از انجام تزریقات، موشها با ترازوی دیجیتالی وزن شده و مقدار تزریقات، بر حسب وزن حیوانات تنظیم می شد.

گروههای مورد مطالعه شامل۵ گروه (n=۸) بودند که بترتیب شامل:

یک گروه از حیوانات به مدت ۱۳روز مرفین + حامل دارچین (گروه کنترل دریافت کننده مرفین) دریافت کردند.

یک گروه از حیوانات به مدت ۱۳روز، نرمال سالین (۱ml/kg) + حامل دارچین (نرمال سالین– DMSO) دریافت کردند (گروه کنترل نرمال).

سه گروه از حیوانات به مدت ۱۳روز مرفین به صورت زیر جلدی دریافت کردند. در روز سیزدهم، نیم ساعت بعد از

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-22]

[DOI: 10.22102/20.2.8]

تزریق مرفین، عصاره هیدروالکلی دارچین با دوزهای (۵۰ mg/kg، ۱۰۰ و ۲۰۰) بصورت داخل صفاقی دریافت کردند.

روش ایجاد وابستگی

جهت ایجاد وابستگی به مرفین، حیوانات به مدت ۱۳ روز، روزانه مرفین طبق الگوی دوز افزایشی دریافت کردند. روزهای اول تا سوم mg/kg ,sc ۵، روزهای چهارم تا هفتم mg/kg ,sc ۱۰، روزهای هشتم تا یازدهم mg/kg ,sc ۱۵، و روزهای دوازدهم و سیزدهم mg/kg ,sc ۲۰ دریافت نمودند.

القاء سندرم محرومیت مرفین

پس از وابسته کردن حیوانات، در روز سیزدهم یک ساعت بعد از دریافت مرفین و نیم ساعت بعد از تجویز دارو یا حامل، نالوکسان mg/kg, ip ۴ به حیوانات تزریق شد و بلافاصله پس از انتقال به محفظه استوانه ای به مدت ۶۰ دقیقه، رفتار حیوانات توسط دوربین فیلمبرداری ثبت گردید.

ارزیابی علایم رفتاری

جهت بررسی میزان علایم قطع مصرف بعد از تجویز mg/kg ۴ نالوکسان، حیوانات به صورت انفرادی در داخل محفظه استوانه‌ای قرار گرفته و بلافاصله علایم سندرم محرومیت شامل: تعداد پرش (Jumping)، تعداد ایستادن روی پاها (Rearing)، تعداد کشیدن شکم روی زمین (Abdomen writing)، تعداد حرکات شبیه سگ خیس (Wet dog shake)و مدت زمان تیمار کردن ناحیه تناسلی (Genital grooming) در طی ۶۰ دقیقه ثبت و مورد ارزیابی قرار گرفتند. مقادیر به صورت میانگین ± خطای استاندارد در جدول درج گردید (۱۲).

به منظور جمعبندی علایم، و بدست آوردن شاخصی برای مجموعه علایم ثبت شده، و تعیین شدت سندرم قطع مصرف براساس مطالعات پیشین، و سیستم تعدیل شده‌ی محققان دیگر (۱۳)، علایم مختلف قطع مصرف ارزش گذاری شد و مقادیر به دست آمده برای هر شاخص بر ارزش استاندارد تقسیم گردید. سپس این اعداد برای هر موش جمعبندی و برای هر گروه میانگین گرفته شد. مجموع این علایم تحت عنوان امتیاز تام علایم سندرم ترک (Total Withdrawal Score) گزارش شد. در واقع برای از بین بردن تفاوت‌های حیوانات در بروز علایم مختلف، بکارگیری این رابطه به ما کمک می‌کند تا شاخصی کلی برای بروز علایم داشته باشیم (۱۴).

مطابق با این روش، فاکتور وزنی علامت تعداد پرش برابر ۴، ایستادن روی دو پا برابر ۲۰، کشیدن شکم روی زمین برابر ۵، حرکات شبیه سگ خیس برابر ۵، تیمار آلت تناسلی برابر ۵ می‌باشد (۱۳). لازم به ذکر است که فاکتورهای وزنی اشاره شده بر اساس اهمیت شاخص مربوطه در نشان دادن علائم ترک تعیین شده اند. به عنوان مثال تعداد پرش که اهمیت بیشتری دارد تقسیم بر ۴ می شود.

آنالیز آماری

نتایج به صورت Mean ± SEM بیان شد. با توجه به اینکه تستهای نرمالیتی و هموژنسیتی واریانسها معنی دار نبودند، بنابراین جهت تحلیل اختلاف بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده گردید (SPSS 16). در صورت وجود رابطه‌ی معنی‌دار از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد و اختلاف‌های $P < ۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته ها

مقایسه علایم سندرم محرومیت در گروه های مختلف مورد مطالعه

همانطور که در جدول ۱ مشاهده می شود، دارچین در دوز ۵۰mg/kg، ۱۰۰ و ۲۰۰ در مقایسه با گروه کنترل دریافت کننده مرفین بطور معنی‌داری رفتار تیمار ناحیه تناسلی را کاهش داد. همچنین یافته ها نشان داد که روند برخی علائم قطع مصرف در گروههای دریافت کننده دارچین نسبت به گروه کنترل دریافت کننده مرفین، رو به کاهش بود، اما از لحاظ آماری معنی دار نبود.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-22]

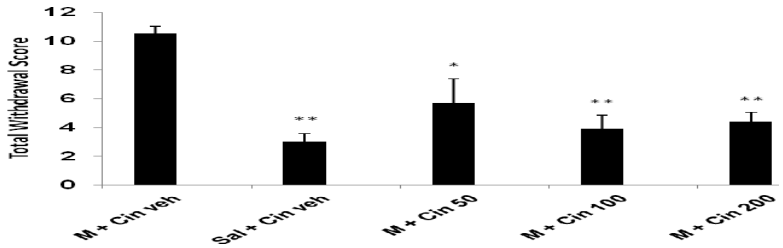
[DOI: 10.22102/20.2.8]

جدول ۱. مقایسه علایم سندرم محرومیت در گروه های مختلف تحت مطالعه

علامت / گروهها	پرش	ایستادن روی پاها	حرکات شبیه سگ خیس	کشیدن شکم روی زمین	تیمار ناحیه تناسلی
گروه کنترل دریافت کننده مرفین	۰/۶ ± ۰/۲۵	۱/۶ ± ۰/۷۵	۲/۲ ± ۰/۸۶	۵/۶ ± ۱/۰۸	۴۳/۸ ± ۱/۹۵
سالین+ حامل دارچین (کنترل نرمال)	۰ ± ۰	۰/۲۵ ± ۰/۲۵	۱ ± ۰/۴	* ۰ ± ۰	** ۱۴ ± ۲/۷۴
مرفین + دارچین ۵۰	۱/۲ ± ۱/۲	۲/۲ ± ۰/۶۶	۱/۲ ± ۰/۳۷	۶/۲ ± ۱/۴۶	* ۱۹ ± ۸/۸۳
مرفین + دارچین ۱۰۰	۱/۲ ±۰/۷۳	۲ ± ۰/۴۴	۱ ± ۰/۴۴	۴/۸ ± ۰/۸۶	** ۱۱/۸ ± ۳/۳۶
مرفین + دارچین ۲۰۰	۰ ± ۰	۱/۲ ± ۰/۵۸	۳/۲ ± ۰/۸	۶± ۱/۸۹	** ۱۲/۶ ± ۲/۵۸

جدول ۱: مقایسه تعداد پرش، ایستادن رو پاها، حرکات شبیه سگ خیس، کشیدن شکم روی زمین و مدت زمان تیمار ناحیه تناسلی، در گروه های مختلف کنترل دریافت کننده مرفین ، سالین + حامل دارچین (کنترل نرمال)، مرفین + دارچین (mg/kg ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰) در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد می باشد. تفاوت با p< ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد. N= ۸ ، P< ۰/۰۵ =*، P< ۰/۰۱ =** نشانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل دریافت کننده مرفین می باشد.

مقایسه مجموع علایم سندرم ترک بر اساس امتیاز کل (TWS) در گروه های مورد مطالعه همانطور که در نمودار ۱ مشاهده می شود، عصاره هیدرو الکلی دارچین در تمامی دوزهای مورد استفاده در این مطالعه، بطور معنی داری علایم تام سندرم ترک را نسبت به گروه کنترل دریافت کننده مرفین کاهش داد.



نمودار۱: مقایسه مجموع علایم سندرم ترک بر اساس امتیاز کل (TWS) در گروه های مختلف کنترل دریافت کننده مرفین ، سالین + حامل دارچین (کنترل نرمال)، مرفین + دارچین (mg/kg ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰) در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد می باشد. تفاوت با p< ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد. N= ۸ ، P< ۰/۰۱ =**، P< ۰/۰۵ =*. نشانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل دریافت کننده مرفین می باشد. M = مرفین، Sal = نرمال سالین، Cin = دارچین، Veh = حامل

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-22]

[DOI: 10.22102/20.2.8]

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز مرفین به روش دوزهای فزاینده سبب ایجاد وابستگی در حیوانات شده و تزریق نالوکسان علائم قطع مصرف را ایجاد نمود. عصاره هیدرو الکلی دارچین در تمامی دوزهای مورد استفاده در این مطالعه، علایم تام سندرم ترک را نسبت به گروه کنترل دریافت کننده مرفین بطور معنی داری کاهش داد.

در رابطه با مکانیسمهای ایجاد وابستگی و بروز علائم قطع مصرف، مطالعات چشمگیری صورت گرفته است. وابستگی ناشی از مصرف مزمن اپیوئیدها با تغییرات تطابقی در گیرنده‌ها، ترانسپورترها و پیامبرهای ثانویه همراه است. همچنین طی پروسه های مزبور حوادث دیگری از جمله افزایش فعالیت آدنیلیل سیکلاز و برخی نوروترانسمیترها صورت می پذیرد که عمدتاً این تغییرات ناشی از تداخل در بیان ژنی فاکتورهای موثر در این پروسه ها می باشد (۱۵).

مطالعات نشان داده اند که دارچین حاوی ترکیباتی نظیر سینام آلدئید، اوژنول و ترپن است (۱۶). سینام آلدئید در دوز های بالا دارای اثر آرامش بخش و تسکینی است (۱۷). همچنین گزارش شده است که اوژنول دارای اثرات ضد دردی مرکزی است. در رابطه با مسیرهای احتمالی اثر گذاری 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 مطرح شده است (۲۰-۱۸).

همچنین اخیراً مشخص شده است که عصاره هیدروالکلی دارچین دارای اثر ضد تشنجی است. در این رابطه قادر خانی و همکاران در مطالعه ای در مدل حیوانی اثر ضد تشنجی دارچین را در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم گزارش نمودند (۱۲). مطالعات دیگری حاکی از اثرات ضد تشنجی اوژنول در مدلهای حیوانی هستند. در این رابطه مولر و همکاران اثر اوژنول را در تخلیه های الکتریکی شبه صرعی در نئوکورتکس و هیپوکامپ رت بررسی و گزارش نمودند که این عامل سبب مهار این تخلیه های الکتریکی شد. آنها استفاده از اوژنول را در درمان صرع پیشنهاد کردند (۲۱). از طرفی مطالعات نشان داده اند که احتمالاً مکانیسمهای مشترکی در تخلیه های الکتریکی تشنج و علائم قطع مصرف دخیل هستند. بطوریکه داروهای کاهنده تشنج علائم قطع مصرف اپیوئیدها را کاهش داده اند. بنابراین احتمالاً می توان اثرات کاهندگی علائم قطع مصرف را با اثر ضد تشنجی دارچین در یک راستا و با مکانیسمهای مشترک در نظر گرفت.

در رابطه با تأثیر دارچین در عملکردهای سیستم اعصاب مرکزی مطالعات محدودی انجام شده است. مطالعات حاکی از آنند که اوژنول موجود در عصاره دارچین، اثر آگونیستی روی گیرنده $GABA_A$ و اثر آنتاگونیستی روی گیرنده ان -متیل دی -آسپارتات (NMDA) دارد (۲۲). این نتایج تا حدودی می تواند اثر دارچین را در کاهش علائم قطع مصرف توجیه نماید. چرا که پیشتر اثرات مفید آنتاگونیستهای NMDA در کاهش علائم قطع مصرف، به اثبات رسیده است (۲۵ و ۲۴).

در رابطه با اثرات عصبی ترکیبات دارچین، در مطالعه ای نشان داده شده است که اوژنول، باعث کاهش درد عصبی گشته و داروهای ضد درد صناعی موجب تشدید این اثر اوژنول می گردند (۲۵). در یک مطالعه حیوانی گزارش شده است که دارچین بصورت وابسته به دوز دارای اثرات ضد دردی و ضد التهابی در مدل التهاب مزمن بوده است (۲۶ و ۶). همچنین ارضی و همکاران اثر ضد دردی و تسکینی دوزهای مختلف (۲۰۰ mg/kg، ۴۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰) دارچین را در مدل ایجاد درد فرمالین مورد بررسی قرار دادند و مشاهده نمودند که دارچین بصورت وابسته به دوز باعث ایجاد اثر ضد دردی شد و دوز ۶۰۰ mg/kg آن بعنوان موثرترین دوز گزارش شد. از طرفی آنها جهت مشخص نمودن مسیر اثر گذاری ضد دردی دارچین 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

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-22]

[DOI: 10.22102/20.2.8]

نبوده است (۲۷). بنابراین به نظر می رسد اثر عصاره دارچین در کاهش علائم قطع مصرف، از طریق تأثیر بر گیرنده های اپیوئیدی نبوده است.

در این مطالعه جهت اعتبار بخشی به نتایج از روش محاسبه امتیاز تام سندرم ترک استفاده شد. در این زمینه لازم به ذکر است که به دلیل تنوع بروز علائم قطع مصرف و تأثیر یک رفتار بر فرکانس بروز سایر رفتارها، بررسی تأثیر داروها بر شدت بروز علائم قطع مصرف امری پیچیده و محاسبه امتیاز تام سندرم ترک که مجموعی از تمام علائم ذکر شده می باشد، می تواند به اعتبار نتایج بیفزاید.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه، عصاره هیدروالکلی دارچین، علایم قطع مصرف مرفین را بطور معنی داری کاهش داد. این اثر را احتمالاً می توان به اثر آرامبخشی دارچین نسبت داد.

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 با شماره ۹۲/ ۹۲ استخراج گردیده است.

References

1. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. Neuropharmacology2004; 47: 24-32.
2. Travagli RA, Dunwiddie TV, Williams JT. Opioid inhibition in locus coeruleus. Journal of neurophysiology 1995; 74: 518.
3. McClung CA, Nestler EJ, Zachariou V. Regulation of gene expression by chronic morphine and morphine withdrawal in the locus ceruleus and ventral tegmental area. The Journal of neuroscience 2005; 25: 6005-6015.
4. Izadpanah E, Abdolmaleki A, KhatibiBaneh S, Ghaderi M, Kurd S, Hasanzadeh K. The effect of donepezil on morphine-induced withdrawal syndrome in rats. SJKU 2013; 18: 55-63.
5. Khatibi-baneh S, Izadpanah E, EbrahimiVostaKolae S, Abdolmaleki A, Ghaderi M, Hasanzadeh K. The effect of carbenoxolone on morphine-induced withdrawal symptoms in rats. SJKU 2013; 18: 27-39.
6. Asl BH, Hassanzadeh K, Khezri E, Mohammadi S. Evaluation the effects of dextromethorphan and midazolam on morphine induced tolerance and dependence in mice. Pak J BiolSci 2008; 11:1690-5.
7. Habibi-Asl B, Hassanzadeh K, Vafai H, Mohammadi S. Development of morphine induced tolerance and withdrawal symptoms is attenuated by lamotrigine and magnesium sulfate in mice. Pak J Biol Sci. 2009; 12:798-803.
8. Brahmachari S, Jana A, Pahan K. Astroglial Inflammatory responses and a food additivereducesmicroglial and sodium benzoate, a metabolite of cinnamon. J Immunol 2009; 183:5917-5927.
9. Duke JA. Handbook of medicinal herbs. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2002: 99-113.
10. Avicenna. The Canon of Medicine. Trans. Sharafkandi A. 1th ed. Tehran, Iran: soroush press و 2008: 116.
11. Aynehchi, Y. The Pharmacognosy and Medical Herbs in Iran. 1st ed. Tehran university press, 1986. 261.2
12. 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. Journal of Isfahan Medical School 2014;299: 1-8
13. Pussard E, Merzouk M, &Barennes H. Increased uptake of quinine into the brain by inhibition of P-glycoprotein. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2007; 32: 123-127.
14. Charkhpour M, MohajjelNayebi A. Evaluation of the role of 5-HT2 receptors in dorsal and median raphe nuclei on the morphine withdrawal syndrome in rat. Pharmaceutical Sciences 2006; 12: 33-40.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-22]

[DOI: 10.22102/20.2.8]

15. Rasmussen K, Hsu M-A, Vandergriff J. The selective mGlu2/3 receptor antagonist LY341495 exacerbates behavioral signs of morphine withdrawal and morphine-withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons. Neuropharmacology 2004; 46: 620-8.
16. Bardin L, Kim JA, Siegel S. The role of formalin-induced pain in morphine tolerance, withdrawal, and reward. Exp Clin Psychopharmacol 2000; 8:61-7.
17. Liao BC, Hsiela CW, Liu YC. Cinnamaldehyde inhibits the tumor necrosis factor-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells by suppressing NF-KappaB activation: Effects upon 1kappaB and Nrf2. Toxicology and Applied Pharmacology 2008; 229: 161-71.
18. Willis WD. Role of neurotransmitters in sensitization of pain responses. Ann N Y AcadSci 2001; 933: 142-56.
19. Chen SJ, Wang MH, Chen IJ. Antiplatelet and calcium inhibitory properties of eugenol and sodium eugenol acetate. Gen Pharmacol 1996; 27: 629-33.
20. Cho JS, Kim TH, Lim JM, Song JH. Effect of eugenol on Na+ currents in rat dorsal root ganglion neurons. Brain Res 2008; 1243: 53-62.
21. Müller M1, Pape HC, Speckmann EJ, Gorji A. Effect of eugenol on spreading depression and epileptiform discharges in rat neocortical and hippocampal tissues. Neuroscience 2006; 140: 743-51.
22. Guénette SA, Ross A, Marier JF, Beaudry F, Vachon P. Pharmacokinetics of eugenol and its effects on thermal hypersensitivity in rats. Eur J Pharmacol 2007; 562: 60-7.
23. Ghavimi H, Azarfardian A, Maleki-Dizaji N, Hassanzadeh K, Ghanbarzadeh S, Charkhpour M. Acute administration of pioglitazone attenuates morphine withdrawal syndrome in rat: A novel role of pioglitazone. Drug Res (Stuttg). 2015;65:113-8.
24. Chao LK, Hua KF, Hsu HY, Cheng SS, Lin IF, Chen CJ, et al. Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. Food ChemToxicol 2008; 46: 220-31.
25. Atta AH, Alkofahi A: Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. J Ethnopharmacol 1998; 60:117–124.
26. Cao H, Urban JF, Anderson RA. Cinnamon polyphenol extract affects immune responses by regulating anti- and proinflammatory and glucose transporter gene expression in mouse macrophages. J Nutr 2008; 138: 833–40.
27. Arzi A, Sarkaki A, Aghel N, Nazari Z, Saeidnejad S. Study of Analgesic Effect of Hydroalcoholic Extract of Cinammom 2011; 10: 271-9.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-22]

[DOI: 10.22102/20.2.8]