

## بررسی اثر عصاره هیدروالکلی دارچین بر علائم قطع مصرف مر芬 در موش صحرائی

سارا حیدری<sup>۱</sup>، کامبیز حسن زاده<sup>۲</sup>، محمد رامان مولودی<sup>۳</sup>، اسماعیل ایزدپناه<sup>۴</sup>

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

۲. استادیار، مرکز تحقیقات علوم سلوی 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 سلوی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. (مؤلف 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 دهنند و خود منجر به وابستگی نشوند، صورت گرفته است. دارچین یک داروی گیاهی است که برای بهبود اختلالات تنفسی، مشکلات گوارشی، آرتربیت، 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 مر芬 در موش صحرائی بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی، موش های صحرائی 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 فراینده مر芬 در یک دوره ۱۳ روزه استفاده شد. در روز سیزدهم نیم ساعت بعد از آخرین دوز تزریق مر芬، به گروه کنترل، سالین (۱ ml/kg) و به ۳ گروه درمانی به ترتیب عصاره هیدروالکلی دارچین در دوزهای ۵۰ mg/kg، ۱۰۰ mg/kg و ۲۰۰ mg/kg تزریق شد. پس از نیم ساعت، به همه گروه ها نالوکسان (ip, ۴ mg/kg) تزریق و به مدت ۶۰ دقیقه علایم قطع مصرف شامل (پرش، ایستادن روی پاهای 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 mg/kg و ۲۰۰ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل دریافت کننده مر芬، بطور معنی داری 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 مر芬 موثر بوده است.

**واژه های کلیدی:** عصاره هیدروالکلی دارچین، مر芬، علایم قطع مصرف

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

**مقدمه**

بیماریهای التهابی مانند آرتربیت مورد استفاده قرار گرفته است (۸-۱۱). با توجه به اینکه، داروهای آرام بخش از جمله بنزودیازپینها علاطم قطع مصرف اپیوئیدها را کاهش می‌دهند ولی خود ایجاد وابستگی می‌کنند، 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 علاطم قطع مصرف مر芬 در موش صحرایی بود.

**روش بررسی**

در این مطالعه تجربی از موشهای صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۷۵-۲۵۰ گرم استفاده گردید که از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات انتستیتو پاستور تهران تهیه و بعد از انتقال به حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی کردستان در قفس های جداگانه و در دمای  $22 \pm 2$  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 شامل ۵ گروه (n=۸) بودند که بترتیب شامل:

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

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

اپیوئیدها به عنوان یکی از بهترین گروههای داروئی جهت کاهش دردهای شدید حاد و مزمن همچنان بطور وسیع به کار گرفته می‌شوند. مر芬 یک آگونیست اپیوئیدی است که از گذشته های دور به عنوان یک تسکین دهنده درد قوی استفاده شده است. اما مشکل عمدۀ 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 عالیم جسمی (وابستگی جسمی) و روان‌شناختی (وابستگی روانی) می‌باشد. از طرفی قطع مصرف دارو منجر به ایجاد نوعی سندرم محرومیت مشخص می‌گردد که واکنش تشید 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 دهنده صورت گرفته و همگی بیان کننده‌ی این هستند که جهت کاهش این عالیم شناخت مکانیسم‌های دخیل در وابستگی ضروری است (۳).

از دیر باز مطالعات زیادی در رابطه با مواد و داروهایی که بتوانند این عالیم 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 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 به عنوان آرام بخش، درمان ناراحتی های تنفسی، گوارشی، دردهای زنانه و

موش جمعبندی و برای هر گروه میانگین گرفته شد. مجموع این عالیم تحت عنوان امتیاز تام عالیم سندروم ترک (Total Withdrawal Score) گزارش شد. در واقع برای از بین بردن تفاوت‌های حیوانات در بروز عالیم مختلف، بکارگیری این رابطه به ما کمک می‌کند تا شاخصی کلی برای بروز عالیم داشته باشیم (۱۴). مطابق با این روش، فاکتور وزنی علامت تعداد پرش برابر<sup>۴</sup>، ایستادن روی دو پا برابر<sup>۲۰</sup>، کشیدن شکم روی زمین برابر<sup>۵</sup>، حرکات شبیه سگ خیس برابر<sup>۵</sup>، تیمار آلت تناسلی برابر<sup>۵</sup> می‌باشد (۱۳). لازم به ذکر است که فاکتورهای وزنی اشاره شده بر اساس اهمیت شاخص مربوطه در نشان دادن عالائم ترک تعیین شده‌اند. به عنوان مثال تعداد پرش که اهمیت بیشتری دارد تقسیم بر<sup>۴</sup> می‌شود.

#### آنالیز آماری

نتایج به صورت Mean  $\pm$  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 رابطه معنی‌دار از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد و اختلاف‌های  $P < 0.05$  معنی‌دار تلقی گردید.

#### یافته‌ها

##### مقایسه عالیم سندروم محرومیت در گروه‌های مختلف مورد مطالعه

همانطور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، دارچین در دوز ۵۰ mg/kg و ۲۰۰ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل دریافت کننده مرفین بطور معنی‌داری رفتار تیمار ناحیه تناسلی را کاهش داد. همچنین یافته‌ها نشان داد که روند برخی عالائم 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.

تزریق مرفین، عصاره هیدروالکلی دارچین با دوزهای (۲۰۰ و ۱۰۰ mg/kg) 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<sup>۵</sup>، روزهای چهارم تا هفتم mg/kg, sc<sup>۱۰</sup>، روزهای هشتم تا یازدهم mg/kg, sc<sup>۲۰</sup>، روزهای دوازدهم و سیزدهم mg/kg, sc<sup>۱۵</sup> دریافت نمودند.

#### القاء سندروم 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<sup>۴</sup> به حیوانات تزریق شد و بلافضلله پس از انتقال به محفظه استوانه ای به مدت ۶۰ دقیقه، رفتار حیوانات توسط دوربین فیلمبرداری ثبت گردید.

#### ارزیابی عالیم رفتاری

جهت بررسی میزان عالیم قطع مصرف بعد از تجویز ۴ mg/kg نالوکسان، حیوانات به صورت انفرادی در داخل محفظه استوانه‌ای قرار گرفته و بلافضلله عالیم سندروم محرومیت شامل: تعداد پرش (Jumping)، تعداد ایستاندن روی پاهای (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  $\pm$  خطای استاندارد در جدول درج گردید (۱۲).

به منظور جمعبندی عالیم، و بدست آوردن شاخصی برای مجموعه عالیم ثبت شده، و تعیین شدت سندروم قطع مصرف براساس مطالعات پیشین، و سیستم تعديل شده محققان دیگر (۱۳)، عالیم مختلف قطع مصرف ارزش گذاری شد و مقادیر به دست آمده برای هر شاخص بر ارزش استاندارد تقسیم گردید. سپس این اعداد برای هر

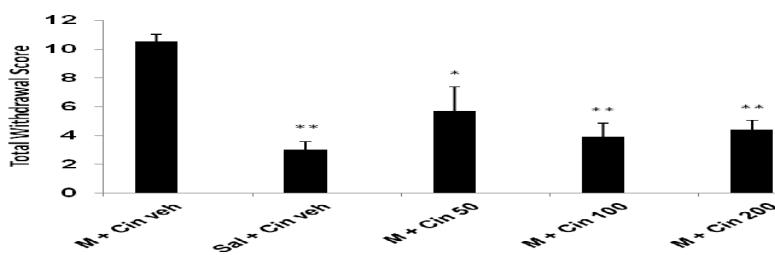
جدول ۱. مقایسه عالیم سندرم محرومیت در گروه‌های مختلف تحت مطالعه

عالمت	گروهها	پرش	ایستادن روی پاها	حرکات شیبه سگ خیس	کشیدن شکم روی زمین	تیمار ناحیه تناسلی
گروه کنترل دریافت کننده مرفین	گروهها	.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	۲/۲ ± ۰/۸	۶ ± ۱/۸۹	** ۱۲/۶ ± ۲/۵۸

جدول ۱: مقایسه تعداد پرش، ایستادن رو پاها، حرکات شیبه 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 (۵۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg) در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  خطای استاندارد می باشد. تفاوت با  $p < 0.05$  معنی دار تلقی شد.  $N=8$ ،  $P < 0.05 = P < 0.01$  نشانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل دریافت کننده مرفین می باشد.

تمامی دوزهای مورد استفاده در این مطالعه، بطور معنی داری عالیم تام سندرم ترک را نسبت به گروه کنترل دریافت کننده مرفین کاهش داد.

مقایسه مجموع عالیم 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



نمودار ۱: مقایسه مجموع عالیم سندرم ترک بر اساس امتیاز کل (TWS) در گروه های مختلف کنترل دریافت کننده مرفین، سالین + حامل دارچین (کنترل نرمال)، مرفین + دارچین (۵۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg) در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  خطای استاندارد می باشد. تفاوت با  $p < 0.05$  معنی دار تلقی شد.  $N=8$ ،  $P < 0.01$ ،  $** = P < 0.05$  نشانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل دریافت کننده مرفین می باشد. Cin = مرفین، Sal = نرمال سالین، Cin = دارچین، Veh = حامل

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز مرفين به روش دوزهای فراینده 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 سندروم ترک را نسبت به گروه کنترل دریافت کننده مرفين بطور معنی داری کاهش داد.

در رابطه 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<sub>A</sub> و اثر آنتاگونیستی روی گیرنده ان-متیل دی-آسپارتات (NMDA) دارد (۲۲). این نتایج تا حدودی می‌تواند 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 ۲۶).

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 می‌گردد (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 ۲۷). همچنین ارضی و همکاران اثر ضد دردی و تسکینی دوزهای مختلف (۸۰۰، ۶۰۰، ۴۰۰، ۲۰۰ mg/kg) 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 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

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 کیلو گرم 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 نشوکورتکس 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. بطوريکه داروهای کاهنده تشنج علائم قطع مصرف اپیوئیدها را کاهش داده اند. بنابراین احتمالاً می‌توان اثرات کاهنده‌گی 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 آنتاگونیستی (NMDA) دارد (۲۲). این نتایج افزایش فعالیت آدنیلیل سیکلاز و برخی نوروترانسمیترها صورت می‌پذیرد که عمدتاً این تغییرات ناشی از تداخل در بیان زنی فاکتورهای موثر در این پروسه ها می‌باشد (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 نوروترانسمیترهای دخیل در انتقال پیام درد و مهار کانالهای وابسته به ولتاژ سدیمی در شاخ خلفی نخاع مطرح شده است (۱۸-۲۰).

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 کیلو گرم 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 نشوکورتکس و هیپوکامپ رت بررسی و گزارش نمودند که این عامل سبب مهار این تخلیه های الکتریکی

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

**تشکر و قدردانی**  
نویسنده‌گان این مقاله بدبونویسیله 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.

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

در این مطالعه جهت اعتبار بخشی به نتایج از روش محاسبه امتیاز تام سندروم 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 سندروم ترک که مجموعی از تمام علائم ذکر شده می باشد، می تواند به اعتبار نتایج بیفزاید.

## نتیجه گیری

### References

1. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 2004; 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. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton: CRC Press, 2002: 99-113.
10. Avicenna. The Canon of Medicine. Trans. Sharafkandi A. 1<sup>th</sup> ed. Tehran, Iran: soroush press, 2008: 116.
11. Aynehchi, Y. The Pharmacognosy and Medical Herbs in Iran. 1<sup>st</sup> 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, MohajelNayebi 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.

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<sup>+</sup> 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 Chem Toxicol* 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.