مطالعه اثرات ضد دردی عصاره دارچین *(Cinnamomum)* در تست صفحه داغ و تقابل اثر آن با مسیرهای اوپیوئیدرژیک، دوپامینرژیک، سروتونینرژیک و هیستامینرژیک در موش کوچک آزمایشگاهی

المیرا اژدری[۱]، شاهین حسن پور[۲*]، بیتا وزیر[۲]

چکیده

باتوجه اثرات سومند دارچین در کنترل درد و فقدان مطالعه در خصوص مکانیسم‌های اثرات ضد دردی آن، هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات ضد دردی عصاره دارچین در تست صفحه داغ و تقابل اثر آن با مسیرهای اوپیوئیدرژیک، دوپامینرژیک، سروتونینرژیک و هیستامینرژیک در موش کوچک آزمایشگاهی بود. در آزمایش ۱، حیوانات تزریق صفاقی سالین، عصاره هیدروالکلی دارچین (۱۰۰، ۲۰۰ و ٤۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و مورفین (۵ میلی گرم بر کیلوگرم) را دریافت کردند. پس از تعیین دوز موثر آزمایشات ۵-۲ انجام شد. در آزمایش ۲، حیوانات تزریق سالین، عصاره هیدروالکلی دارچین (٤۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، نالوکسان (۲ میلی گرم بر کیلوگرم) و تزریق همزمان نالوکسان + عصاره هیدروالکلی دارچین را دریافت کردند. آزمایشات ۳ الی ۵ مشابه آزمایش ۲ بود که سایمیتیدین (۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم)، ٦-هیدروکسی دوپامین (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و سیپروهپتادین (٤ میلی گرم بر کیلوگرم) به جای نالوکسان تزریق شدند. موش‌ها بر روی دستگاه صفحه داغ قرار گرفته و میزان تحمل درد در ابتدا، ۳۰، ٤۵ و ٦۰ دقیقه پس از تزریق سنجیده و با میزان تحمل پایه مقایسه شد. باتوجه به نتایج، مورفین بطور معنی داری موجب افزایش زمان تاخیر در درد شد (P<۰/۰۵). عصاره دارچین (٤۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بطور معنی داری موجب افزایش زمان تاخیر در درد شد (P<۰/۰۵). تزریق توام سیپروهپتادین و عصاره دارچین بطور معنی داری موجب کاهش زمان تاخیر در درد شد (P<۰/۰۵). تجویز توام سایمیتیدین و عصاره دارچین بطور معنی داری موجب کاهش زمان تاخیر در درد شد. تجویز توام ٦-هیدروکسی دوپامین به همراه عصاره دارچین بطور معنی داری موجب کاهش زمان تاخیر در درد شد (P<۰/۰۵). نتایج نشان دهنده این بود که عصاره دارچین دارای فعالیت ضد دردی است و این اثرات از طریق مسیرهای اوپیوئیدرژیک، دوپامینرژیک و سروتونین‌ارژیک انجام می‌شود.

واژگان کلیدی: دارچین، ضددرد، موش کوچک آزمایشگاهی

تاریخ دریافت: ۱٤۰۱/۸/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱٤۰۱/۱۱/۲

۱- دانش آموخته دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

*۲- بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

s.hassanpour@srbiau.ac.ir

مقدمه

درد یک مکانیسم حفاظتی است و هنگامی که هر بافتی دچار آسیب می‌شود موجب واکنش شده تا محرک دردزا را از میان برداشته شود. درد یک ویژگی ناراحت کننده و رایج در بسیاری از اختلالات مانند تومورها، جراحی‌ها، آسیبهای فیزیکی و تحریکات شیمیایی می‌باشد (۱). دسته‌های مختلفی از داروهای کاهنده ی درد شامل اپیوئیدها و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی وجود دارند که اگر درد را کاهش می‌دهند، اما مصرف این داروها با عوارض جانبی همراه است(۲). برای مثال اپیوئیدها منجر به تضعیف تنفس، تهوع، کاهش تحرکات دستگاه معدی-روده‌ای، یبوست و تغییرات سیستم درون‌ریز و عصبی شده و در صورت مصرف طولانی مدت اعتیادآور نیز هستند (۲). داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی نیز موجب بروز زخم-های گوارشی و خونریزی، نفروتوکسیسیتی و هپاتوتوکسیسیتی می‌شوند (۳). امروزه تلاش برای استفاده از ترکیبات جایگزین با منشا گیاهی و کمترین اثرات جانبی است (٤). از آنجا که ایران که دارای منابع غنی از گیاهان دارویی است، لزوم تحقیق بر روی این گیاهان و تعیین اثرات درمانی آنها توصیه می‌شود (۵).

دارچین از جنس از تیره برگ بو است که در به عنوان ادویه غذاها و در صنعت دارویی استفاده می‌شود. از برگ و

شاخه‌های کوچک این درخت اسانس دارچین می‌گیرند(٦) و بدلیل اثرات آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب و ضددرد، برای درمان آرتریت، عفونت‌ها و زخم استفاده می‌شود(٧). نتایج تحقیقات قبلی مؤید این است که دارچین اثرات مثبت بر سیستم اعصاب مرکزی در کنترل درد دارد (٨). در تحقیقی بیان شده است که سطح ٤٠٠ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی دارچین در مدل درد پلانتار، مدت زمان تاخیر در درد حرارتی را افزایش داد (٩). مشخص شده است که مسیرهای انتقال درد در جاندارن متفاوت است بطوری‌که اثرات ضد دردی بواسطه دردهای مختلف (شیمایی، مکانیکی، سایکولوژیک و ...) یکسانی نباشد. لذا انجام تست‌های درد مختلف برای ارزیابی اثرات ضد دردی پیشنهاد می‌شود. لذا شناسایی این مسیرها در تعیین مکانیسم‌های ضددردی ترکیبات گیاهی و دارویی از جنبه-های فیزیولوژیک دارای اهمیت می‌باشد(١٠). از این سو، مطالعه حاضر به منظور مطالعه اثرات ضددردی دارچین در تست صفحه داغ و تقابل اثر آن با مسیرهای اوپیوئیدرژیک، دوپامینرژیک، سروتونینرژیک و هیستامینرژیک در موش کوچک آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روش‌کار

حیوانات مورد مطالعه و گروه‌بندی

این طرح در تحقیق ١٠٥ موش سوری نر با میانگین سنی ٨-١٠ هفته و محدوده وزنی ٣٠-٢٨ گرم تهیه و در قفس-های مخصوص واقع در مجتمع آزمایشگاهی رازی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران نگهداری شدند. عصاره‌گیری با روش هیدروالکلی در آزمایشگاه دانشکده دامپزشکی علوم و تحقیقات انجام شد(١١). در مرحله اول دوز موثر عصاره تعیین شد که شامل ٥ گروه آزمایشی بود (٥ موش در هر گروه). در آزمایش اول، برای گروه ١ به عنوان گروه کنترل تزریق داخل صفاقی سرم فیزیولوژیک انجام گرفت. در گروه های ٤-٢ تزریق داخل صفاقی عصاره اتانولی دارچین در سطوح ١٠٠، ٢٠٠، ٤٠٠ میلی گرم بر کیلوگرم و در گروه ٥ تزریق داخل صفاقی مورفین (٥ میلی گرم در کیلوگرم) انجام شد. پس از تعیین دوز موثر، آزمایشات ٥-٢ انجام شد.

در آزمایش دوم، گروه اول کنترل (سالین)، گروه دوم تزریق عصاره هیدروالکلی دارچین (٤٠٠ میلی گرم بر کیلوگرم) گروه سوم تزریق نالوکسان (آنتاگونیست غیر انتخابی اوپیوئیدی، ٢ میلی گرم بر کیلوگرم) و در گروه چهارم، ١٥ دقیقه پس از تزریق نالوکسان (٢ میلی گرم بر کیلوگرم) تزریق عصاره هیدروالکلی دارچین (٤٠٠ میلی گرم بر کیلوگرم) انجام گرفت و سپس تست صفحه ی داغ انجام شد. در آزمایش سوم گروه اول کنترل (سالین)، گروه دوم تزریق عصاره هیدروالکلی دارچین (٤٠٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم) گروه سوم تزریق سیپروهپتادین (آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های سروتونین، ٢ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و در گروه چهارم، ١٥ دقیقه پس از تزریق سیپروهپتادین (٢ میلی گرم بر کیلوگرم) تزریق عصاره هیدروالکلی دارچین (٤٠٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم) انجام گرفت و سپس در تمام گروه ها تست صفحه داغ انجام گرفت. در آزمایش چهارم گروه اول کنترل (سالین)، گروه دوم تزریق عصاره دارچین (٤٠٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم) گروه سوم تزریق سایمیتیدین (آنتاگونیست گیرنده H_2 هیستامین، ١٢/٥ میلی گرم بر کیلوگرم) و در گروه چهارم، ١٥ دقیقه پس از تزریق سایمیتیدین (٢ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق عصاره دارچین (٤٠٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم) انجام گرفت و سپس در تمام گروه ها تست درد صفحه ی داغ انجام شد. در آزمایش پنجم گروه اول کنترل (سالین)، گروه دوم تزریق عصاره دارچین (٤٠٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم) گروه سوم تزریق ٦-هیدروکسی دوپامین (آنتاگونیست دوپامین، ١٠ میلی گرم بر کیلوگرم) و در گروه چهارم، ١٥ دقیقه پس از تزریق ٦-هیدروکسی دوپامین (٢ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق عصاره

دارچین (٤٠٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم) انجام گرفت و سپس در تمام گروه ها تست صفحه داغ انجام گرفت. تمامی دوزهای تزیریقی براساس مطالعات پیشین و مطالعات اولیه انتخاب شدند (١٢).

تست صفحه داغ

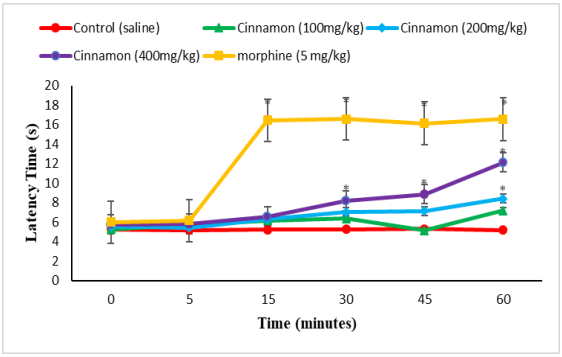
در مطالعه حاضر، اثر ضددردی داروها با استفاده از دستگاه صفحه داغ هاروارد – انگلستان بررسی شد. درجه حرارت صفحه داغ توسط ترموستات دستگاه در ٠/٥ ± ٥٢ درجه سانتی گراد تنظیم شد. موش ها به صورت انفرادی بر روی صفحه داغ لیسیدن یا لگ د زدن پا در Latency قرار داده شدند و زمان‌های مختلف، قبل و پس از تزریق داروها ثبت شد. برای جلوگیری از آسیب بافتی یک زمان چهل ثانیه‌ای برای قطع آزمایش حیوان در نظر گرفته شد. تمامی موش ها قبل از تزریق روی صفحه داغ قرار گرفته و پس از تزریق میزان تحمل آنها در فواصل ٣٠، ٤٥ و ٦٠ دقیقه پس از تزریق سنجیده و زمان اولیه مقایسه شد(١٠).

روش تجزیه تحلیل آماری

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، نتایج حاصل توسط آنالیز واریانس یک طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و برای بررسی مقایسات میانگین بین گروه‌ها در سطح معنی‌داری (P<٠/٠٥) از تست چند دامنه‌ای توکی استفاده گردید.

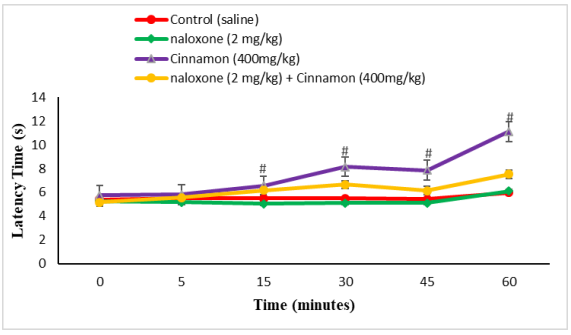
نتایج

با توجه به نتایج مرحله ی اول، مورفین پس از ١٥ دقیقه بطور معنی داری موجب افزایش زمان تاخیر در درد نسبت به گروه کنترل شد (P<٠/٠٥). سطح ١٠٠ و ٢٠٠ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره دارچین اثر ضد دردی نداشت اما سطح ٤٠٠ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره دارچین پس از ٣٠ دقیقه بطور معنی داری موجب افزایش زمان تاخیر در درد نسبت به گروه کنترل شد (P<٠/٠٥) (نمودار ١) .



نمودار١- بررسی اثرات سطوح مختلف عصاره هیدروالکلی دارچین و مورفین بر تحمل درد در تست صفحه داغ. علامت های نامشابه نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مختلف (P<٠/٠٥) (٥ سر موش در هر گروه).

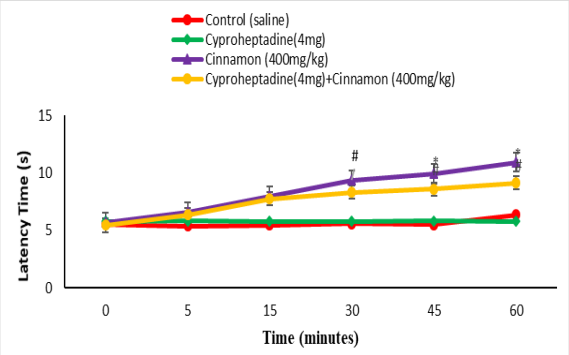
با توجه به نتایج مرحله دوم، نالوکسان اثر معنی داری بر درد نسبت به گروه کنترل نداشت (P>٠/٠٥). سطح ٤٠٠ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره دارچین بطور معنی داری موجب افزایش زمان تاخیر درد نسبت به گروه کنترل شد (P<٠/٠٥). تجویز توام نالوکسان به همراه عصاره دارچین پس از ١٥ دقیقه بطور معنی داری موجب کاهش زمان تاخیر در درد نسبت به گروه عصاره به تنهایی شد (P<٠/٠٥).



نمودار ٢- بررسی اثرات عصاره هیدروالکلی دارچین، نالوکسان و تزریق همزمان آنها بر تحمل درد در تست صفحه داغ. علامت های نامشابه نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مختلف (P<٠/٠٥) (٥ سر موش در هر گروه).

با توجه به نتایج مرحله ی سوم، سیپروهپتادین (٤ میلی گرم بر کیلوگرم) اثر معنی داری موجب درد نسبت به گروه

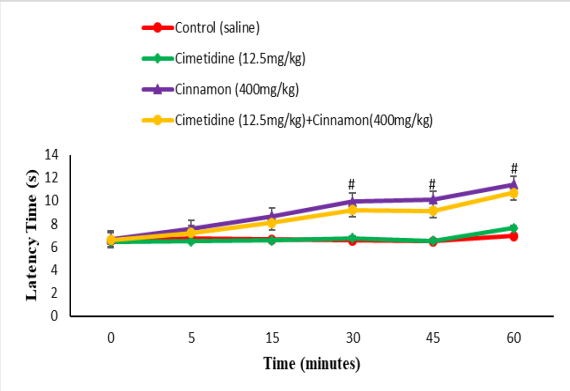
کنترل نداشت (P>۰/۰۵). سطح ٤۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره دارچین بطور معنی داری موجب افزایش زمان تاخیر در درد نسبت به گروه کنترل شد (P<۰/۰۵). تجویز توام سیپروهپتادین به همراه عصاره دارچین پس از ۳۰ دقیقه بطور معنی داری موجب کاهش زمان تاخیر در درد نسبت به گروه عصاره به تنهایی شد (P<۰/۰۵).



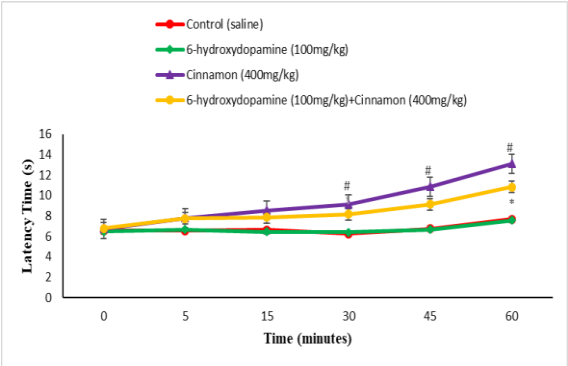
نمودار ۳- بررسی اثرات عصاره هیدروالکلی دارچین، سیپروهپتادین و تزریق همزمان آنها بر تحمل درد در تست صفحه داغ. علامت های نامشابه نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مختلف (P<۰/۰۵) (۵ سر موش در هر گروه).

باتوجه به مرحله ی چهارم، سایمیتیدین (۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) اثر معنی داری موجب درد نسبت به گروه کنترل نداشت (P>۰/۰۵). سطح ٤۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره دارچین بطور معنی داری موجب افزایش زمان تاخیر در درد نسبت به گروه کنترل شد (P<۰/۰۵). تجویز توام سایمیتیدین به همراه عصاره دارچین پس از ۳۰ دقیقه بطور معنی داری موجب کاهش زمان تاخیر در درد نسبت به گروه عصاره به تنهایی شد (P<۰/۰۵).

باتوجه به نتایج مرحله پنجم، ٦-هیدروکسی دوپامین (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) اثر معنی داری موجب درد نسبت به گروه کنترل نداشت (P>۰/۰۵). سطح ٤۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره دارچین بطور معنی داری موجب افزایش زمان تاخیر در درد نسبت به گروه کنترل شد (P<۰/۰۵). تجویز توام ٦-هیدروکسی دوپامین به همراه عصاره دارچین پس از ۳۰ دقیقه بطور معنی داری موجب کاهش زمان تاخیر در درد نسبت به گروه عصاره به تنهایی شد (P<۰/۰۵).



نمودار ٤- بررسی اثرات عصاره هیدروالکلی دارچین، سایمیتیدین و تزریق همزمان آنها بر تحمل درد در تست صفحه داغ. علامت های نامشابه نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مختلف (P<۰/۰۵) (۵ سر موش در هر گروه).



نمودار ۵- بررسی اثرات عصاره هیدروالکلی دارچین، ٦-هیدروکسی دوپامین و تزریق همزمان آنها بر تحمل درد در تست صفحه داغ. علامت های نامشابه نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مختلف (P<۰/۰۵) (۵ سر موش در هر گروه).

بحث

درد به عنوان مجموعه ای پیچیده از تجارب ناخوشایند حسی، عاطفی و شناختی حاصله از آسیب بافتی و تظاهرات واکنش های اتونومیک، سایکولوژیک و رفتاری تعریف شده است. درد باسایر حس ها متفاوت است چون وجود

مشکلی را در بدن هشدار می دهد (۱). امروزه داروهای بسیاری برای تسکین درد معرفی شده اند ولی اغلب آنها دارای عوارض جانبی نامطلوبی هستند که سبب محدود شدن مصرف آنها می‌گردند. در کنار آنتی‌اکسیدان‌های کلاسیک، ترکیبات فنولیک به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های مهم در گیاهان شناخته شده‌اند (۱۳) که گرایش زیادی به استفاده از داروهای گیاهی جهت تخفیف عوارض انواع بیماری‌ها به وجود آمده است (١٤). مشخص شده است که دارچین و ترکیبات موثر موجود در آن اثرات مثبت بر سیستم اعصاب مرکزی اثر داشته و باعث کاهش درد شوند(۹). همچنین مشخص شده است که که دارچین در کاهش علائم قطع مصرف مورفین موثر است(۱۲).

همانطور که در نتایج دیده می‌شود،، مورفین پس از ۱۵ دقیقه بطور معنی داری موجب افزایش زمان تاخیر در درد شد. سطح ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره دارچین اثر ضد دردی نداشت اما سطح ٤۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره دارچین پس از ۳۰ دقیقه موجب افزایش زمان تاخیر در درد شد. تجویز توام نالوکسان به همراه عصاره دارچین موجب کاهش زمان تاخیر در درد شد. نالوکسان یک آنتاگونیست غیر انتخابی برای گیرنده‌های μ، δ و κ است. در تحقیقی بیان شده است که سطح ٤۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی دارچین در مدل درد سنجی پلانتار، مدت زمان تاخیر در پاسخ به اثرات دردزایی حرارتی در زمان ٦۰ و ۹۰ دقیقه پس از تزریق را افزایش داد. گزارش شده است که استفاده توام عصاره هیدروالکلی دارچین به همراه نالوکسان موجب کاهش اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی دارچین شد(۹) که تحقیق ما نیز همسو با این تحقیق بود. با این حال، به دلیل محدودیت‌های مطالعه حاضر، ما نتوانستیم تعامل مستقیم عصاره دارچین با گیرنده‌های مختلف اوپیوئیدی را تعیین کنیم. توصیه می‌شود مطالعات تکمیلی در خصوص تقابل اثرات عصاره دارچین با تمامی گیرنده‌های اوپیوئیدی بررسی شود.

باتوجه به نمودار ٤-۳ ، توام سیپروهپتادین به همراه عصاره دارچین پس از ۳۰ دقیقه موجب کاهش زمان تاخیر درد شد. همچنین، تجویز توام سایمیتیدین به همراه عصاره دارچین پس از ۳۰ دقیقه موجب کاهش زمان تاخیر درد شد. تجویز توام ٦-هیدروکسی دوپامین به همراه عصاره دارچین پس از ۳۰ دقیقه موجب کاهش زمان تاخیر درد شد. دارچین حاوی ترکیباتی است که دارای خاصیت تسکینی و کاهنده التهاب می باشد (۱۵). اوژنول که یکی از ترکیبات موجود در دارچین است که دارای اثرات ضد دردی مرکزی است. مکانیسم احتمالی اثر آن مهار ورود کلسیم به داخل سلول، مهار رها سازی میانجی‌های عصبی دخیل در انتقال پیام درد و مهار کانال های وابسته به ولتاژ سدیمی در شاخ خلفی نخاع است. مکانیسم‌های فوق می-توانند توجیه کننده اثرات دارچین در کاهش احساس درد در مطالعه حاضر باشند(١٦). مشخص شده است که اوژنول در کاهش تخلیه الکتریکی شبه صرعی در نئوکورتکس و هیپوکمپ موش صحرایی موثر است که بهمین دلیل استفاده از اوژنول را در کاهش تشنج پیشنهاد شده است. از طرفی داروهای ضد تشنج در کاهش درد خصوصا دردهای نوروپاتیک مورد استفاده قرار می‌گیرند(۱۷). اوژنول موجود در عصاره دارچین، اثرات آگونیستی بر روی گیرنده‌های گابا نوع آ و اثرات آنتاگونیستی بر گیرنده‌های ان-متیل-دی-آسپارتات دارد(۱۸).

از طرفی نیتریک اکساید میانجی عصبی گازی شکل است که از اسیدهای آمینه ال-آرژنین تحت تاثیرآنزیم نیتریک اکساید سنتتاز در بسیاری از بافت های بدن تولید می‌شود و در بسیاری از عملکردهای سیستم عصبی نقش دارد (۱۸). این مولکول علاوه بر تاثیر بر سطح درد در فرایند تشکیل حافظه اضطراب تهاجم و رفتار تغذیه‌ای نقش مهمی دارد

(۱۷). مطالعات قبلی نشان داده است که سیستم نیترارژیک طی التهاب فعال و با گشادشدگی و نفوذ پذیری عروق شده باعث آزاد شدن میانجی‌های درد می‌شود (۱۹). بـه نظـر مـی رسـد دارچین دارای خاصیت مهار کنندگی فعالیت آنزیم نیتریک اکـساید سنتتاز است. تزریق داخل صفاقی عصاره دارچین از طریـق مهـار سـنتر و رها سـازی نیتریک اکساید موجب مهار دردهای حاد و مزمن شود (۲۰). احتمال می‌رود اثر متقابل آن با مسیر دوپامینرژیک و سروتونینرژیک نیز از ارتباط با این سیستم‌ها باشد. هرچند مطالعه‌ای برای تقابل ضد دردی دیده نشد و نیازمند مطالعات بیشتر است.

سپاسگزاری

با توجه به اینکه اطلاعات مقاله حاضر، برگرفته از یافته‌های پایان‌نامه دانشجوئی دوره دکتری عمومی دامپزشکی می-باشد، لذا بدینوسیله از مسئولین و کارشناسان دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تقدیر و تشکر می‌گردد.

فهرست منابع

1. Almeida R, Navarro D, Barbosa-Filho J. Plants with central analgesic activity. Phytomedicine. 2001;8(4):310-22.
2. Cazacu I, Mogosan C, Loghin F. Safety issues of current analgesics: an update. Clujul Medical. 2015;88(2):128.
3. Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Perez A, Meissner W, et al. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. Current medical research and opinion. 2017;33(6):1165-73.
4. Kumar M, Shete A, Akbar Z. A review on analgesic: from natural sources. Int J Pharm Biol Arch. 2010;1:95-100.
5. Momeni K, Janati A, Imani A, Khodayari-Zarnaq R. Barriers to the development of medical tourism in East Azerbaijan province, Iran: A qualitative study. Tourism Management. 2018;69:307-16.
6. Mollazadeh H, Hosseinzadeh H. Cinnamon effects on metabolic syndrome: a review based on its mechanisms. Iranian journal of basic medical sciences. 2016;19(12):1258.
7. Rao PV, Gan SH. Cinnamon: a multifaceted medicinal plant. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2014;2014.
8. Jaafarpour M, Hatefi M, Najafi F, Khajavikhan J, Khani A. The effect of cinnamon on menstrual bleeding and systemic symptoms with primary dysmenorrhea. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2015; 4(17):1-7.
9. Izadpanah E, Nikandam F, Moloudi MR, Hassanzadeh K. Evaluation of the analgesic effect of hydroalcoholic extract of Cinnamomum in rats. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. 2016;21(4):41-8.
10. Farzin D, Kalantari P, Zaer H. Effects of harmane, norharman and harmine on the hot–plate and formalin-induced nociceptions in mice. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2012;22(87):87-95.
11. Fallahzadeh A, Mohammadi S. Assessment of the antinociceptive and antiinflammatory effects of hydroalcoholic extract of inula heleniumd. c in adult male rat. 2016.
12. Hassanpour S, Rezaei H, Razavi SM. Anti-nociceptive and antioxidant activity of betaine on formalin-and writhing tests induced pain in mice. Behavioural brain research. 2020;390:112699.
13. Guven M, Gölge UH, Aslan E, Sehitoglu MH, Aras AB, Akman T, et al. The effect of aloe vera on ischemia—Reperfusion injury of sciatic nerve in rats. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2016;79:201-7.
14. Fallahzadeh A, Mohammadi S. An investigation of the antinociceptive and anti-inflammatory effects of hydroalcoholic extract of Inula helenium on male rats.

Journal of Babol University of Medical Sciences. 2016;18(12):57-63.
15. 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-κB activation: Effects upon IκB and Nrf2. Toxicology and applied pharmacology. 2008;229(2):161-71.
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. 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(2):743-51.
18. 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(1-2):60-67.
19. Anbar M, Gratt BM. Role of nitric oxide in the physiopathology of pain. Journal of pain and symptom management. 1997;14(4):225-54.
20. Lee HJ, Hyun E-A, Yoon WJ, Kim BH, Rhee MH, Kang HK, et al. In vitro anti-inflammatory and anti-oxidative effects of Cinnamomum camphora extracts. Journal of ethnopharmacology. 2006;103(2):208-16.