

بررسی اثر عصاره دارچین بر درد مزمن در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی با استفاده از آزمون فرمالین

دکتر محمد حسین دشتی رحمت آبادی^۱، دکتر علیرضا وحیدی مهرجردی^{۲*}، دکتر علی اصغر پيله وریان^۳، فاطمه فرزنان^۴

چکیده

مقدمه: استفاده از داروهای گیاهی برای درمان انواع ناخوشی‌ها از جمله بر طرف کردن درد همواره مورد توجه مردم در جوامع مختلف بوده است و تحقیقات فراوانی در مورد اثر ضد درد عصاره‌های گیاهان انجام شده است. دارچین نیز در طب سنتی به عنوان ضد درد و ضد التهاب شناخته شده و در درمان بیماری‌های مرتبط با التهاب مانند روماتیسم و برونشیت و همچنین برای دردهای ماهیچه‌ای تجویز می‌شده است. اما اثر ضد درد آن به طور علمی مورد بررسی قرار نگرفته است.

روش بررسی: این مطالعه به صورت تجربی در دانشکده پزشکی شهید صدوقی یزد بر روی تعداد ۲۵ سری موش سفید آزمایشگاهی با وزن ۳۰۰-۲۰۰ گرم که به صورت تصادفی به ۵ گروه ۵ تایی تقسیم شده بودند انجام گردیده است. در این مطالعه اثر تزریق داخل صفاقی عصاره آبی-الکلی دارچین در دوزهای ۵۰، ۱۰۰، و ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن بر کاهش درد با استفاده از روش سنجش درد مزمن (آزمون فرمالین) به مدت یک ساعت مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: یافته‌های این پژوهش نشان داد که عصاره دارچین در دوز بالا (۵۰۰ mg/kg) مرحله دوم درد (درد مزمن) را در آزمون فرمالین نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌دار ($P < 0/001$) کاهش می‌دهد ولی دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg اثری بر کاهش درد نداشته‌اند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این تحقیق اثر ضد درد مزمن دارچین در دوز بالا در آزمون فرمالین را تأیید کرده و به نظر می‌رسد این اثر ناشی از خاصیت ضد التهابی گیاه فوق باشد.

واژه‌های کلیدی: دارچین، *Cinnamomum Zeylanicum*، درد، موش سفید بزرگ آزمایشگاهی، آزمون فرمالین

مقدمه

انسان در طول زندگی خود همواره با انواع دردها روبرو شده و در صدد راهی برای تسکین درد خود برآمده است در همه جای جهان درد را نشانه‌ای از بیماری می‌دانند که به عنوان یک مکانیسم هشدار دهنده عمل کرده و از یک آسیب بافتی خبر می‌دهد. همچنین درد شایع‌ترین علامتی است که بیمار را نزد پزشک می‌برد (۱). درد توسط انواع متعددی از محرکها که هیچ وجه مشترکی با هم ندارند نظیر محرکهای مکانیکی، دمای بالا، PH پایین، مواد شیمیایی مانند برادی کینین و محرکهای هیپراسموتیک ایجاد می‌شود (۲). با سنتز داروهای شیمیایی ضد درد و ورود آنها به بازار و استفاده وسیع از آنها جهت تسکین درد عوارض جانبی آنها نیز پدیدار شد برای مثال اپیوئیدها منجر به تهوع، ضعف تنفسی و یبوست شده و در صورت مصرف طولانی مدت اعتیاد آور نیز هستند (۱). داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) نیز باعث اختلالات دستگاه گوارش؛

انسان در طول زندگی خود همواره با انواع دردها روبرو شده و در صدد راهی برای تسکین درد خود برآمده است در همه جای جهان درد را نشانه‌ای از بیماری می‌دانند که به عنوان یک مکانیسم هشدار دهنده عمل کرده و از یک آسیب بافتی خبر می‌دهد. همچنین درد شایع‌ترین علامتی است که بیمار را نزد

۱- دانشیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
*۲- نویسنده مسئول مربی گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، تلفن: ۰۹۱۳۱۵۳۴۲۹۷
Email: arvahidi@ssu.ac.ir
۳- استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه پیام نور اصفهان
۴- دانشجوی کارشناسی ارشد دانشگاه پیام نور اصفهان
تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۴/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۰/۰۵

شده است (۷).

دارچین در درمان نفخ، تب و لرز، سرفه، سردرد، دندان درد، بد بویی دهان و سکسکه، عفونت مثانه، سرما خوردگی و آنفولانزا، روماتیسم و التهاب مفاصل و ترمیم زخم و رفع لک به کار رفته و محرک عمومی بدن بوده، جریان خون را تسریع کرده و تنفس را تحریک می کند (۸، ۱۵).

دارچین نشاط آور بوده و ضد دلهره و ضد وسواس است و در قدیم در درمان جنون بکار می رفته است. دارچین مسکن درد عضلات بوده و تنگی نفس و سرفه را درمان می کند (۸، ۹).

در قدیم برای افراد سالمند و زمین گیر و یا برای برداشتن گچ از پای آنها چای دارچین تجویز می شده است. پودر ساقه دارچین که در آب حل شده است برای تسکین درد میگرن روی گیجگاه مالیده می شود (۵). در بررسی مطالعات و مقالات، مشاهده شد که خواص درمانی دارچین در موارد متعدد بررسی شده و به اثبات رسیده است. برای مثال دارچین اثر بسیار مؤثری در پایین آوردن قند خون در دیابت نوع II داشته و سطح آنزیمهای کبدی را تنظیم می کند (۱۶). دارچین اثر ضد میکروبی بسیار خوبی علیه انواع باکتریها، قارچها، ویروسها، لاروها داشته (۱۹-۱۷)، ضد سرطان بوده و خاصیت آنتی اکسیدانی قوی دارد (۲۰) همچنین دارچین به بهبود باروری کمک می کند (۲۱).

پوست دارچین دارای ۲/۵ - ۰/۵ درصد اسانس، شامل بیش از ۵۰ ترکیب مختلف است که ۸۰-۶۵ درصد آن را سینام آلدهید تشکیل می دهد. سایر ترکیبات آن عبارتند از: سینامیک اسید، ترکیبات فنلی مانند اوژنول، فلاندرن و سافورل، ترکیبات تریپنی مثل لیمونن و لینالول، ترانس سینام آلدهید، تانن، کومارین، رزین، ترکیبات فیل پروپانی مثل هیدروکسی سینام آلدهید، طعم شیرین دارچین به علت مانیول آن است (۲۲). برای برخی از ترکیبات دارچین مانند سینام آلدهید و اوژنول، لیمونن اثر تسکین دهنده و برای ترکیباتی نظیر کومارین، اوژنول، سینام آلدهید و سینامیک اسید اثر ضدالتهابی به اثبات رسیده است (۵) ولی اثر کلی دارچین بر درد بطور دقیق و علمی

آسیب های کلیوی و... می شوند (۳) مسائل فوق سبب شدت تا دانشمندان به دنبال یافتن داروهایی باشند که ضمن نداشتن این عوارض ارزان بوده و در دسترس همگان باشند. در این راستا گیاهان دارویی مورد توجه بسیار قرار گرفته اند. گیاهان دارویی و ادویه ها حاوی تعداد زیادی ترکیبات مفیدند در حالی که داروهای شیمیایی حاوی یک یا دو ترکیب دارویی مفید می باشند. همچنین گیاهان دارویی به علت همراه داشتن ترکیبات دیگری همراه با ترکیب با اثر دارویی خاص از عوارض جانبی به مراتب کمتری نسبت به داروهای شیمیایی برخوردارند (۴).

حدود ۲۴۰۰ سال قبل از میلاد مسیح بقراط پدر علم طب توصیه کرد: "اجازه دهید غذا داروی شما و دارو غذای شما باشد." اکنون در هزاره سوم جهان دوباره به توصیه این پزشک قدیمی بازگشته و به غذا به عنوان دارو می نگردد (۵). در حال حاضر گیاهان دارویی و مشتقات آنها ۲۰ درصد تجویزات دارویی در کشورهای صنعتی پیشرفته و ۸۰ درصد در کشورهای در حال توسعه را به خود اختصاص می دهد (۶) استفاده از گیاهان دارویی در ایران نیز مانند اکثر کشورهای در حال رشد متداول بوده و همچنین رو به افزایش می باشد. دارچین یکی از گیاهانی است که در طب سنتی به عنوان ضد درد معرفی شده و استفاده می شود (۷-۹).

دارچین پوست خشک شده ساقه گیاه *Cinnamomum Zeylanicum* از خانواده برگ بو *Lauraceae* می باشد (۱۰). دارچین (*Cinnamomum Zeylanicum*) بومی سریلانکا بوده و در ایران رویش ندارد (۱۱، ۱۲). قدمت دارچین در چین به ۲۷۰۰ سال قبل از میلاد مسیح می رسد و در چین باستان برای بهبود دردهای مفصلی و نارسایی تنفسی استفاده می شده است. لقمان حکیم جوشانده دارچین را برای بیماری های معده و روده و در شرایط عصبانیت شدید تجویز می کرده است (۸). همچنین دارچین یکی از اجزای متشکله پماد مقدس موسی بوده است (۵). دارچین از نظر طبیعت گرم و خشک است (۱۱، ۷) و خواص فراوانی نظیر ضد نفخ، مدر، بادشکن، اشتها آور، مقوی معده، ضد عفونی کننده (۱۴، ۱۳)، مسکن درد گوش، ضد ورم، ضد سرفه و درمان کننده تب و لرز و بواسیر و ورم کلیه برای آن ذکر

تاکنون مورد ارزیابی قرار نگرفته است. بر این اساس در این پژوهش اثر عصاره دارچین بر درد مزمن در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی و با استفاده از آزمون فرمالین مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

این پژوهش از نوع مداخله‌ای بوده و به روش کار آزمایشی تجربی، اثرات ضد دردی عصاره آبی-الکلی پودر دارچین بر روی شدت درد حاصل از تزریق زیر جلدی فرمالین در کف پای موش سفید بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفته است.

حیوانات: این پژوهش در پائیز ۱۳۸۶ در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد با استفاده از آزمون فرمالین انجام گرفت. در این آزمایش از موشهای سفید بزرگ آزمایشگاهی نر از نژاد Wistar با وزن ۳۰۰-۲۰۰ گرم استفاده گردید. دمای اتاق نگهداری حیوانات در حدود 1 ± 22 درجه سانتی گراد بوده و رتھا در دوره‌های روشنایی ۱۲ ساعته در شرایط یکسان آب و غذا قرار داده شدند. به منظور انجام آزمایشات حیوانات به طور تصادفی به ۵ گروه ۵ تایی شامل گروه کنترل (دریافت کننده آب مقطر در حجم ۲ml به ازای هر کیلوگرم وزن) گروه شاهد (دریافت کننده حلال دی متیل سولفو کسید (DMSO)) و گروههای ۳ و ۴ و ۵ (گروههای مورد دریافت کننده دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۵۰۰ و ۵۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم از عصاره دارچین حل شده در DMSO، تقسیم شدند. تمام تزریقات ۱۵ دقیقه قبل از شروع آزمون فرمالین در حجم ۲ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن و به صورت داخل صفاقی انجام شد.

تهیه عصاره: برای تهیه عصاره آبی-الکلی دارچین ۵۰ گرم پودر دارچین خالص تهیه و پس از تأیید علمی توسط کارشناس مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشکده پزشکی شهید صدوقی یزد، در ۲۰۰cc الکل (متانول ۸۰ درجه) حل شده و به مدت ۴۸ ساعت در ظرف در بسته نگهداری شد، در این مدت ظرف مرتباً تکان داده شد، پس از آن محتوای ظرف از کاغذ صافی عبور

داده و محلول به دست آمده در دمای ۲۷ خشک گردید (۶). برای حل کردن عصاره خشک شده (که به صورت صمغ در آمده بود) و تهیه غلظتهای مورد نظر عصاره دارچین از حلال Di Methyle Sulph Oxide (DMSO) استفاده شد (۲۳).

آزمون فرمالین: آزمون فرمالین یک روش استاندارد جهت اندازه گیری پاسخهای ایجاد شده به محرکهای دردزای شیمیایی می باشد که اولین بار توسط Dubission & Dennis (۱۹۷۷) معرفی گردید (۲۴).

در این آزمون، حیوان در یک جایگاه ویژه که شامل یک چهار پایه آلومینیومی است و روی آن یک صفحه شیشه‌ای قرار دارد درون اتاقکی مستقر می شود. در زیر صفحه شیشه‌ای، آینه‌ای با زاویه ۴۵ درجه تعبیه شده است که مشاهدات را آسان تر و دقیق تر می کند. قبل از هر آزمایش، حیوان مورد نظر به طور دقیق وزن شده و پس از انجام تزریق داخل صفاقی مورد نظر، برای سازگاری با محیط جدید، ۱۵ دقیقه قبل از شروع آزمون، درون جایگاه مشاهده قرار داده می شد. پس از آن حیوان را در محفظه مقید کننده (Restrainer) گذاشته و مقدار ۵۰ میکرولیتر محلول فرمالین رقیق شده ۲/۵ درصد با استفاده از سرنگ انسولین به زیر پوست کف پای چپ حیوان تزریق می شد. پس از تزریق فرمالین حیوان بلافاصله به جایگاه مشاهده برگردانده شده و به مدت ۱ ساعت پاسخ‌های حیوان به محرک دردزا ثبت می گردید (۲۵).

رفتارهای ناشی از درد به صورت قراردادی به شرح زیر امتیازدهی می شود:

صفر: حیوان کف پای تزریق شده را روی زمین گذاشته و هیچ علامتی مبنی بر احساس درد نشان نمی دهد.

یک: حیوان کف پای تزریق شده یا نوک انگشتان خود را با احتیاط روی زمین گذاشته اما وزن خود را روی آن قرار نمی دهد.

دو: حیوان پای تزریق شده را کاملاً از زمین بلند کرده بدون هیچ تماس با زمین نزدیک بدن خود قرار می دهد.

سه: حیوان علاوه بر بالا آوردن پای تزریق شده، شروع به تکان دادن، لیسیدن و یا گاز گرفتن آن می کند.

نتایج

در این پژوهش یافته‌های امتیاز درد به صورت میانگین و انحراف معیار (Mean \pm Sem) در هر گروه و در فواصل زمانی ۵ دقیقه‌ای در طول یک ساعت آزمون فرمالین محاسبه گردید (جدول ۱). برای تجزیه و تحلیل داده‌ها در ابتدا شدت درد در حیوانات گروه‌های مختلف و در ۱۲ مقطع زمانی مقایسه شد که نشان داد، در هیچیک از مقاطع زمانی، هیچگونه تفاوت معنی‌داری بین شدت درد گروه کنترل (دریافت کننده آب مقطر) با گروه شاهد (دریافت کننده حلال DMSO) وجود ندارد و با وجود کاهش شدت درد در گروه دریافت کننده دوز ۵۰۰ میلی گرم دارچین، در مقایسه با گروه شاهد، در تمام مقاطع زمانی در طول یک ساعت آزمون فرمالین، تنها شدت درد در مقاطع زمانی ۳۵ و ۴۰ و ۵۰ نسبت به گروه شاهد معنی‌دار شده است ($p < 0.05$ ، جدول ۱). مقایسه کلی شدت درد در طول مدت یک ساعت آزمون فرمالین بین دو گروه کنترل و شاهد با استفاده از آزمون T مستقل نیز نشان داد که حلال DMSO هیچ اثری روی درد نداشته و فرض یکسان بودن دو نوع حلال پذیرفته می‌شود (جدول ۲). مقایسه کلی شدت درد در طول مدت یک ساعت آزمون فرمالین بین گروه‌های مختلف نشان داد که تنها در گروه دریافت کننده دوز ۵۰۰ میلی گرم عصاره دارچین شدت درد نسبت به سایر گروه‌ها از جمله گروه‌های کنترل و شاهد کاهش قابل ملاحظه‌ای داشته است ($P < 0.001$ ، جدول ۳) که این اثر در منحنی ۱ به وضوح مشاهده می‌شود.

مقایسه شدت درد در مراحل مختلف آزمون فرمالین بین گروه شاهد DMSO با گروه‌های مورد (دریافت کننده دوزهای مختلف دارچین) نشان داد که دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ دارچین هیچ اثری بر کاهش درد حاد و مزمن نداشته‌اند. دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ نیز به صورت پایلوت و هر یک بر روی ۲ حیوان مورد آزمایش قرار گرفتند که اثری بر کاهش درد نداشتند. لذا حداکثر غلظت عصاره تهیه و با دوز ۵۰۰ mg/kg استفاده شد که این دوز عصاره دارچین در تمام مراحل آزمون توانست درد را کاهش دهد اما

در آزمون فرمالین، فاز اول درد ۵ دقیقه طول می‌کشد و پس از آن حیوان به مدت ۱۰ دقیقه آرام گرفته و رفتار خاصی نشان نمی‌دهد. پس از ۱۵ دقیقه فاز دوم شروع شده و تا دقیقه ۶۰ و بیشتر طول می‌کشد (۲۵).

در این آزمون بر اساس مشاهده، رفتار درد هر حیوان در فواصل زمانی ۱۵ ثانیه‌ای، در هر دقیقه ۴ امتیاز برای درجه یا شدت درد Pain یا Rats در جدولی ثبت گردید. سپس با استفاده از فرمول ارائه شده توسط Dubisson & Dennis میانگین درجه درد برای هر حیوان مورد آزمایش در مقاطع زمانی ۵ دقیقه‌ای به شرح زیر محاسبه شد.

$$M.P.S = \frac{s(\sum 0 + \sum 1 + \sum 2 + \sum 3)}{S}$$

که در آن M.P.S میانگین درجه درد در فاصله زمانی معین (۵ دقیقه‌ای)، s: مدت زمانی که طی آن یک امتیاز برای درد در نظر گرفته می‌شود (۱۵ ثانیه) و S: کل مدت زمان ۵ دقیقه‌ای بر حسب ثانیه (۳۰۰) می‌باشد. درد حاصل در ۵ دقیقه اول پس از تزریق فرمالین درد حاد نامیده می‌شود که به دنبال آن یک مرحله بی‌دردی برقرار می‌شود که حدود ۱۰ دقیقه طول می‌کشد و پس از آن در فاصله زمانی ۶۰ - ۲۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین درد مزمن ظاهر می‌شود (۲۶). یافته‌ها به صورت میانگین شدت درد در ۱۲ مقطع زمانی در طول یک ساعت آزمون فرمالین برای گروه‌های مختلف محاسبه و برای مقایسه شدت درد در گروه‌های مختلف در مقاطع زمانی ۵ دقیقه‌ای و در دوره‌های مختلف آزمون فرمالین از میانگین \pm انحراف معیار شدت درد استفاده شده و با درج یافته‌ها در نرم افزار آماری Graphpad Prism (ver 5.00) و استفاده از آزمونهای کلموگروف - اسمیرنوف برای بررسی توزیع نرمال داده‌ها، آزمون تحلیل واریانس دو طرفه و پس آزمون Bonferroni برای بررسی وجود اختلاف بین گروه‌ها، و آزمون T مستقل برای مقایسه دو به دو گروهها استفاده می‌شود.

ارزش $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار بودن اختلافات در نظر

گرفته می‌شود (۲۷).

این کاهش درد تنهادر مرحله درد مزمن (در فواصل زمانی ۶۰-۲۰ دقیقه) نسبت به گروه شاهد معنی دار بود ($P < 0.0001$)، هیستوگرام (۱)

جدول ۱: میانگین شدت درد گروههای مختلف در فواصل زمانی ۵ دقیقه‌ای در طول یک ساعت آزمون فرمالین (N=5).

گروه زمان	کنترل (آب مقطر)		شاهد (DMSO)		دوز ۵۰ دارچین		دوز ۱۰۰ دارچین		دوز ۵۰۰ دارچین	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
۰-۵	۲/۲۵	۰/۴۵۸	۲/۲۶	۰/۴۷۷	۲/۲۲	۰/۵۱۵	۲/۱۵	۰/۲۲۹	۱/۴۳	۰/۶۲۷
۵-۱۰	۲	۰/۳۸۴	۱/۹۷	۰/۳۵۶	۱/۷۵	۰/۲۷۴	۱/۵۸	۰/۶۱۶	۱/۱۱	۰/۷۲۵
۱۰-۱۵	۱/۴۴	۰/۵۰۷	۱/۵۳	۰/۵۶۷	۱/۷۸	۰/۷۲۳	۱/۴۴	۰/۷۷۱	۱/۰۳	۰/۶۴۱
۱۵-۲۰	۱/۹۸	۰/۴۹۷	۲/۰۵	۰/۵۳۴	۱/۸۵	۰/۴۹۵	۱/۶۰	۰/۷۴۳	۱/۳۷	۰/۷۲۲
۲۰-۲۵	۲/۳۵	۰/۳۲۹	۲/۴۲	۰/۳۶۵	۲/۳۲	۰/۶۱۷	۲/۴۳	۰/۲۵۱	۱/۵۸	۰/۵۱۱
۲۵-۳۰	۲/۴۵	۰/۲۳۲	۲/۴۰	۰/۲۴۲	۲/۴۶	۰/۳۳۴	۲/۵۲	۰/۱۲۵	۱/۵۴	۰/۵۸۵
۳۰-۳۵	۲/۴۷	۰/۲۷۵	۲/۵۴	۰/۲۸۸	۲/۴۲	۰/۴۱۳	۲/۴۵	۰/۱۸۴	۱/۵۸ *	۰/۶۱۵
۳۵-۴۰	۲/۵۶	۰/۳۶۱	۲/۶۰	۰/۳۱۲	۲/۴۳	۰/۲۹۹	۲/۴۸	۰/۳۵۶	۱/۶۴ *	۰/۵۸۷
۴۰-۴۵	۲/۴۰	۰/۲۵۷	۲/۳۸	۰/۲۰۸	۲/۳۶	۰/۳۷۳	۲/۳۱	۰/۳۳۴	۱/۶۴	۰/۵۶۹
۴۵-۵۰	۲/۳۱	۰/۱۸۸	۲/۳۶	۰/۲۰۴	۲/۳۴	۰/۱۸۸	۲/۲۱	۰/۱۵۲	۱/۴۸ *	۰/۷۷۶
۵۰-۵۵	۲/۲۱	۰/۲۷۷	۲/۱۷	۰/۲۹۹	۲/۱۹	۰/۲۲۲	۲/۲۲	۰/۲۸۴	۱/۴۵	۰/۷۹۸
۵۵-۶۰	۲/۱۶	۰/۲۰۴	۲/۱۵	۰/۲۱۲	۲/۲۱	۰/۲۰۱	۲/۰۹	۰/۲۱۰	۱/۵۴	۰/۷۷۳

• بیانگر اختلاف معنی دار شدت درد در مقایسه با گروه شاهد در آزمون آنالیز واریانس دو طرفه و پس آزمون Bonferroni میباشد ($P < 0.05$).

جدول ۲: مقایسه کلی شدت درد در طول مدت یک ساعت آزمون فرمالین بین دو گروه کنترل و شاهد با استفاده از آزمون T مستقل (N=5)

گروه حلال	میانگین	انحراف معیار	آماره‌ی t	درجه آزادی	p-value
آب مقطر	۲/۱۵۳۵	۰/۴۳۳۳۷	۰/۰۲۱	۲۸	۰/۹۸۳
DMSO	۲/۱۵۰۴	۰/۳۵۶۹۸			

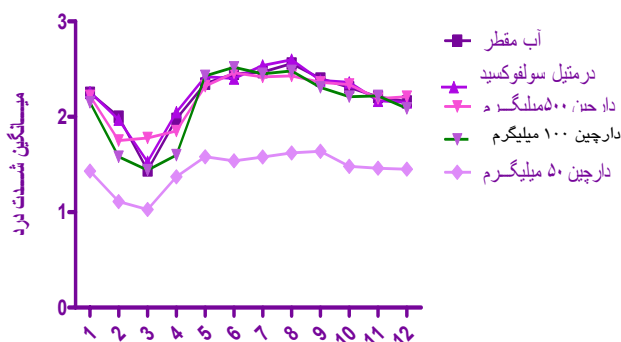
جدول ۳: مقایسه کلی شدت درد در طول مدت یک ساعت آزمون فرمالین بین گروههای دریافت کننده دوزهای مختلف دارچین و گروه شاهد با استفاده از آزمون T مستقل (N=5)

P-value	فاصله اطمینان		انحراف معیار	میانگین	معیار آماری گروهها
	حد بالا	حد پایین			
	۲/۹۵	۱/۱۰	۰/۳۳۲	۲/۳۴۱	شاهد DMSO
< 0.0001	۲/۳۵	۰/۰۰	۰/۶۷۹	۱/۵۲۴	دوز دارچین ۵۰۰
۰/۲۸۷۳	۳/۰۰	۰/۸۵	۰/۴۱۲	۲/۲۵۷	دوز دارچین ۱۰۰
۰/۴۷۳۴	۳/۰۰	۱/۰۵	۰/۳۸۳	۲/۲۸۷	دوز دارچین ۵۰

مربوط به تحریک مستقیم گیرنده‌های حس درد در محل تزریق و فعال سازی فیبرهای نوع C بوده و درد حاد محسوب می‌شود، در حالی که مرحله دیررس (۲۰ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین) مربوط به واکنش‌های التهابی در بافت محیطی (ناشی از اثر فرمالین) و تغییرات عملکرد نورونهای مسیر انتقال درد در شاخ خلفی نخاع و حساس شدن این نورون‌ها می‌باشد (۲۶). عواملی که از طریق اثر بر سیستم اعصاب مرکزی اثر ضد دردی خود را اعمال می‌کنند (مثل اپوئیدها) باعث مهار درد در مرحله اول می‌شوند که البته این بی‌دردی به مرحله دوم درد نیز سرایت می‌کند زیرا تحریک زیاد فیبرهای C در مرحله اول، تغییراتی در نورونهای شاخ خلفی نخاع ایجاد می‌کند که نورون‌ها حساس شده و به پیامهای درد ارسال شده در مرحله مزمن که در نتیجه اثر مواد التهاب زا بروز می‌کند، پاسخ شدیدتر می‌دهند، لذا مهار انتقال پیام درد در مرحله زود رس از طریق کاهش حساس شدن نورونهای شاخ خلفی نخاع درد مرحله دیررس را نیز تضعیف می‌کنند (۲۸، ۲۹) داروهای ضد دردی غیر استروئیدی مانند آسپرین بر فاز حاد درد کم اثر یا بی اثرند و عمدتاً درد مرحله دوم را که ناشی از التهاب است مهار می‌کنند (۲۶).

اثر ضد دردی عصاره دارچین در مرحله دوم آزمون فرمالین ممکن است ناشی از اثرات ضدالتهابی آن باشد. در تحقیقی نشان داده شده است که عصاره دارچین در کاهش التهاب مؤثر بوده و کمپرس سرد آن در کاهش درد و التهابات ناشی از ضربات و سوختگی‌ها مؤثر است (۳۰). در تحقیق دیگری در سال ۲۰۰۴ نشان داده شد که افزودن دارچین به ژل RG-OI باعث کارآمدی بیشتر این ژل علیه دردهای تونیک ملایم مثل استئوآرتریت و روماتیسم می‌شود (۳۱).

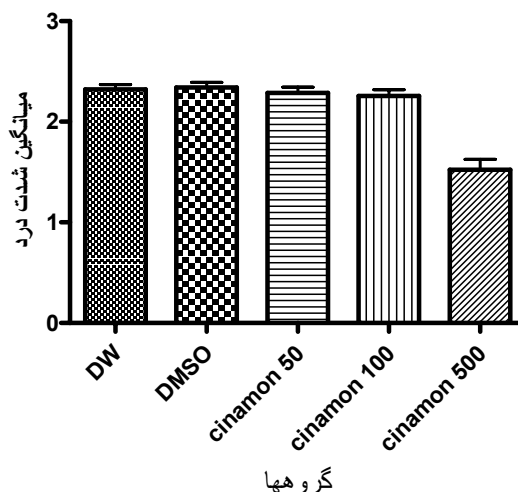
در بررسی دیگری نشان داده شد که عصاره دارچین باعث مهار فاکتور نکروز کننده تومور (TNF) و نیز مهار آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ (COX2) و در نتیجه مهار تولید پروستاگلاندین E می‌شود و همچنین این عصاره با مهار آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز از ایجاد نیتریک اکساید (NO) در محل التهاب جلوگیری کرده و از این طریق می‌تواند منجر به اثرات ضدالتهابی گردد. تولید NO در محل التهاب باعث گشاد شدن موضعی عروق و در



زمان (دقیقه)

منحنی ۱- وضعیت شدت درد در حیوانات گروههای مختلف در ۱۲ مقطع

زمانی در طول یک ساعت آزمون فرمالین



هیستوگرام ۱: مقایسه‌ای شدت درد در گروههای دریافت کننده دوزهای مختلف دارچین و گروه شاهد در مرحله درد مزمن (۲۰ تا ۶۰ دقیقه). آزمون آماری Kruskal-Wallis و پس آزمون Dunn's Multiple Comparison نشان داد که تنها شدت درد در گروه دریافت کننده دوز ۵۰۰ میلی گرم دارچین نسبت به گروه کنترل کاهش قابل ملاحظه‌ای داشته است ($P < 0.0001$, $N=5$).

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که تزریق داخل صفاقی عصاره دارچین تنها در دوز بالا (۵۰۰ mg/kg) دارای اثر ضد دردی در مرحله دوم آزمون فرمالین می‌باشد. پاسخ حیوان به درد ناشی از تزریق زیر جلدی فرمالین دارای دو مرحله زود رس و دیر رس می‌باشد. مرحله زودرس (۵ دقیقه اول آزمون) به طور عمده

نتیجه افزایش خیز می‌شود (۳۲).

بررسی ترکیبات دارچین و اثر آنها نشان می‌دهد که در دارچین ترکیباتی که مسکن، آرام بخش و ضدالتهاب هستند نظیر سینام آلدهید، اوژنول و ترکیبات ترپنی، وجود دارند. برای مثال گزارش شده است که سینام آلدهید خاصیت ضدالتهابی دارد (۳۳) هر چند که از آن به عنوان تحریک کننده و ایجاد کننده درد سوزشی نیز یاد شده است (۳۴). اوژنول نیز که یکی از ترکیبات عصاره دارچین می‌باشد دارای خاصیت مهار متابولیسم آراشیدونیک اسید و مهار آزاد سازی هیستامین و در نتیجه مهار التهاب می‌باشد (۳۵). همچنین برای ترکیبات ترپنی که در دارچین وجود دارند خاصیت مهارکنندگی متابولیسم اسید آراشیدونیک و آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز گزارش شده است (۳۶).

نتایج برخی از تحقیقات قبلی مؤید این است که دارچین و ترکیبات آن می‌توانند روی سیستم اعصاب مرکزی نیز اثر گذاشته و باعث کاهش درد شوند. به نظر می‌رسد ترکیباتی از دارچین که دارای خاصیت مهارکنندگی آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز هستند در تزریق داخل صفاقی عصاره این اثر را در سیستم عصبی مرکزی نیز نشان داده و از طریق مهار سنتز و رهاسازی NO که یک میانجی شناخته شده درد است، موجب مهار دردهای حاد و مزمن شوند (۳۷). همچنین گزارش شده است که ترکیبات ترپنی موجود در دارچین مهارکننده آنزیم سنتزکننده نیتریک اکسید در شاخ خلفی نخاع هستند (۳۶). تحقیقات نشان می‌دهد اوژنول دارای اثرات ضد دردی مرکزی است. اوژنل سبب مهار ورود کلسیم به داخل سلول گشته و از این طریق باعث مهار رهاسازی نوروترنسمیترهای دخیل در انتقال پیام درد از پایانه فیبرهای آوران درد در شاخ خلفی نخاع می‌گردد (۳۷، ۳۸).

پژوهشها روی لینالول (Linalool) که از ترکیبات منوترپنی دارچین می‌باشد نشان می‌دهد که این ترکیب با اثر روی رسپتورهای اوپیوئیدی، باعث ایجاد اثرات ضد دردی می‌شود. همچنین لینالول با باز کردن کانالهای پتاسیمی باعث ایجاد پتانسیل مهاری در نورون های سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۳۹). البته در پژوهش حاضر با وجود کاهش شدت درد در مرحله اول در گروه دریافت کننده دوز حد اکثر دارچین، این کاهش در مقایسه با گروه شاهد معنی دار نشد. این امر ممکن است ناشی از تبخیر بعضی از ترکیبات ضد درد فرار دارچین در جریان تهیه و خشک کردن عصاره و یا اکسیداسیون خودبخودی آنها در روند ساخت عصاره آبی الکلی بوده (۲۳) و یا مربوط به تفاوت در ترکیب شیمیایی نمونه‌های مختلف دارچین نظیر ترکیبات ترپنی و اوژنل باشد (۲۳).

بطور کلی از یافته‌های این پژوهش نتیجه گیری می‌شود که دارچین بیشتر خاصیت ضد التهابی داشته و در دوز بالا منجر به مهار دردهای التهابی نظیر درد مرحله دوم (مزمن) آزمون فرمالین می‌شود ولی دوزهای پایین آن چنین اثری ندارند. برای تکمیل این پژوهش پیشنهاد می‌شود در تحقیق دیگر با توجه به دوز حداکثر مؤثر، اثر ضدالتهابی دوزهای نیم و یک چهارم دوز حداکثر عصاره دارچین نیز مورد بررسی قرار گرفته و رابطه دوز- پاسخ آن تعیین گردد و با توجه به اینکه استفاده از دوز حداکثر آن در این پژوهش منجر به هیچگونه عارضه مشخصی در حیوانات نشده، می‌توان برای جلوگیری از فرار ترکیبات مؤثره آن، پودر دارچین را در یک حلال روغنی حل کرده و از محلول یا پماد حاصل برای بررسی اثر ضد التهابی و ضد دردی آن در یک مطالعه به صورت کار آزمایشی بالینی استفاده کرد.

References

- 1- Howard L, Martin JB. *Enteral and parenteral nutrition therapy*. In: Fauci AS, Martin JB, Braunwald E, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. Vol. 1. New York, NY: McGraw-Hill Co 1998 :55-91.
- 2- Ganong WF. *Review of medical physiology*. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill Co 2003: 215-22.
- 3- Jermy NC . *The mechanism of action of NSAIDS in analgesia*. Drug 1996; 52(5):13-23.
- ۴- ولاک ژان، استودولا ژیری. *گیاهان دارویی*. ترجمه ساعد زمان، انتشارات ققنوس، چاپ پنجم، سال ۱۳۷۰: ۳۷-۳۱.
- ۵- جیمز دوک، مری جو گادوین، جودی دوسلیر، پگی آن دوک. *خواص دارویی ادویه ها*. ترجمه حاجی سید جوادی نسرين و اردوبادی فرحناز، انتشارات مرز دانش، سال ۱۳۸۶: ۱۱۳-۹۹.
- ۶- صمصام شریعت هادی. *عصاره گیری و استخراج مواد موثر گیاهان دارویی و روشهای شناسایی و ارزشیابی آنها*. اصفهان، انتشارات مانی، چاپ اول، سال ۱۳۷۱: ۵۴-۱۴.
- ۷- سینا ابوعلی عبدالله بن حسین. *قانون در طب*: ترجمه شرفکندی عبدالرحمن، انتشارات سروش، چاپ پنجم، جلد دوم، سال ۱۳۷۰: ۱۱۶.
- ۸- آئینه چی یعقوب. *مفردات پزشکی و گیاهان دارویی ایران*. تهران، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۶۵: ۲۶۱.
- ۹- جزایری غیاث الدین. *زبان خوراکیها*. تهران، انتشارات امیرکبیر، چاپ بیستم، جلد دوم، ۱۳۸۵: ۷۸-۷۷.
- 10- Kunkel G. *Flowering trees in subtropical garden*. Boston: Dr.W.Junk b.v.Publisher 1978 : 254-8.
- ۱۱- میر حیدر حسین. *معارف گیاهی (کاربرد گیاهان در پیشگیری و درمان بیماریها)*، انتشارات دفتر نشر فرهنگ اسلامی، چاپ دوم، سال ۱۳۷۰، ۳۳۰-۳۲۳.
- 12- Hooker JD. *Flora of British India*. London : L. Reeve 1897.
- ۱۳- خلیل محمد. *طب الصادق (طب و بهداشت از نظر امام جعفر صادق (ع))*، ترجمه نصیرالدین امیر صادق تهرانی، انتشارات موسسه مطبوعاتی عطایی، سال ۱۳۶۰، ۱۹۶.
- ۱۴- زرگری ع. *گیاهان دارویی*. انتشارات دانشگاه تهران، چاپ ششم، جلد ۱، ۱۳۷۱: ۲۹۰.
- 15- Merrily A, kulin RN, David-winston AH. *Herbal Therapy & supplements*. philadelphia: lippincott 2000; 148-52, 255-9.
- 16- Subash Babu P, Prabuseenivasan S, Ignacimuthu S. *Cinnamaldehyde-A potential antidiabetic agent*. Phytomedicine 2007; 14(1) : 15-22.
- 17- Hili P, Evans CS, Neness RG. *Antimicrobial action of essential oils : the effect of dimethylsulphoxide on the activity of cinnamon oil*. Letters in applied microbiology 1997; 29(4) :265-75.
- 18- Quale JM, Landman D, Zaman MM. *In vitro activity of Cinnamon Zeylanicum against azola resistant and sensitive candida species and a pilot study of cinnamon for oral candidiasis*. AM J. Clin Med 1996; 24 :103-9.
- 19- Orihara Y, Hamamoto H, Kasuga H, Shimada T, Kawaguchi Y, Sekimizu K. *A silkworm-baculovirus model for assessing the theraputic effect of antiviral compounda: Characterization and application to the isolation of antiviral from traditional medicin*. J. Gen. Virol 2008, 89(1) : 188-94.

- 20- Fang SH, Rao YK, Tzeng YM. *Cytotoxic effect of trans-cinnamaldehyde from cinnamomum osmophloeum leaves on Human cancer cell lines*. International Journal of Applied Science and Engineering 2004 2(2): 136-47.
- 21- Barks C, Coben M, Fallbacher J, Taylor RN, Wieser F. *A western primer of chinese herbal therapy in endometriosis and infertility*. Future Medicine Nov 2005, 1(3) : 447-63.
- 22- Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines*. London: Pharmaceutical Press 1996: 63-77.
- 23- Valcarcel R, Bennet JW, Vitanzo J. *Effect of selected inhibitors on growth, pigmentation and aflatoxin production by Aspergillus Parasiticus* 1986: 94(1) :7-10.
- 24- Dubuisson D, Dennis SF. *The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats*. pain 1997;4(2) :161-74.
- 25- Melzak R. *The therapy of needless pain*. Scientific Amer. 1990, 2 :19-25.
- 26- Codderre TJ, Vacarino AL, Melzack R. *Central nervous system plasticity in the chronic pain response to subcutaneous formalin injection*. Brain Res 1990; 535: 155-8.
- 27- Heidari MR, Khalili F, Ghazi-Khansari M, Hashemi B, Zarrindast MR. *Effect of picrotoxin on anti nociception in the formalin test*. J of pharmacology and toxicology 1996; 78(5):313-6.
- 28- Vaccarino AL, Melzack R. *Analgesia produced by injection of lidocaine of anterior cingulum bundle of the rat*. pain 1989;39(2) :213-9.
- 29- Hunskar S, Holo K. *The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain* 1987;30(1) :103-14.
- 30- Shelar W. *The Directory of essential oils*. 2nd ed, Vol 1, UK, C W Daniel Co Ltd; 2001:207-39.
- 31- Rastogi S, Shukla A. *Evaluation of clinical efficacy and safety of RG-01 (Ramalayal Gel) in management of chronic subacute inflammatory joint disorders*. Medicine Update 2004: 12(1), 31-7.
- 32- Lee HJ, Hyun EA, Yoon WJ, Kim BH, Rhee MH, Kang HK, et al. *In vitro anti-inflammatory and anti-oxidative effect of cinnamomum comphora*. J Ethnopharmacol 2006, 103(2) : 208-16.
- 33- 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 IkappaB and Nrf2*. Toxicology and Applied Pharmacology 2008; 229(2) :161-71.
- 34- Bandell M, Story GM, Hwang SW, Petrus MJ. *Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin*. Neuron, 2004; 41: 561-8.
- 35- Dohi T, Anamura S, Okamoto H, Tsujimoto A. *Inhibition of lipoxygenase of rat dental pulp and human platelets by phenolic dental medicaments*. Dent Jap (Tokyo) 1990; 27: 45-9.
- 36- Lee Sk, Hong CH, Huh Sk, Kim SS, Min HY, Park KK, et al. *Suppressive effect of natural sesquiterpenoids on inducible cyclooxygenase (cox-2) and nitric oxide (iNos) activity in mouse macrophage cell*. Jenviron pathol Toxicol oncol 2002; 21 :141-8.

- 37- Willis WD. *Role of neurotransmitters in sensitization of pain responses*. Ann N Y Acad Sci 2001; 933: 142-56.
- 38- Chen SJ, Wang MH, Chen IJ. *Antiplatelet and calcium inhibitory properties of eugenol and sodium eugenol acetate*. Gen Pharmacol 1996; 27: 629-33.
- 39- Peana AT, De Montis MG, Nieddu E, Spano MT, D'Aquila PS, Pippia P. *Profile of spinal and supra-spinal antinociception of (-)-linalool*. Eur J Pharmacol 2004; 485: 165-74.