

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 پیله وریان^۳، فاطمه فرزان^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 بودسی: این مطالعه به صورت تجربی در دانشکده پزشکی شهید صدوقی یزد بر روی تعداد ۲۵ سری موش سفید آزمایشگاهی با وزن ۲۰۰-۳۰۰ 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

پزشک می‌برد^(۱)). درد توسط انواع متعددی از محركها که هیچ وجه مشترکی با هم ندارند نظیر محركهای مکانیکی، دمای بالا، PH پایین، مواد شیمیایی مانند برادی کینین و محركهای هیپراسموتیک ایجاد می‌شود^(۲). با استندر 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 بیوست شده و در صورت مصرف طولانی مدت احتیاج 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 مریبی گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی
یزد، تلفن: ۰۹۱۳۱۵۳۴۲۹۷
Email: arvahidi@ssu.ac.ir

۳- استاد بار گروه فیزیولوژی دانشگاه پیام نور اصفهان
۴- دانشجوی کارشناسی ارشد دانشگاه پیام نور اصفهان
تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۴/۲۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۴/۱۰

شده است^(۷).

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

دارچین نشاط آور بوده و ضد دلهره و ضد وسوس 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^(۹،۸).

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 آنتیمهای کبدی را تنظیم می کند^(۱۶). دارچین اثر ضد میکروبی بسیار خوبی علیه انواع باکتری ها، قارچ ها، ویروس ها، لاروها داشته^(۱۷-۱۹)، ضد سرطان بوده و خاصیت آنتی اکسیدانی قوی دارد^(۲۰) همچنین دارچین به بهبود باروری کمک می کند^(۲۱).

پوست دارچین دارای ۰/۵ - ۲/۵ درصد اسانس، شامل بیش از ۵۰ ترکیب مختلف است که ۶۵-۸۰ درصد آن را سینام آلدهید تشکیل می دهد. سایر ترکیبات آن عبارتند از: سینامیک اسید، ترکیبات فلی مانند اوژنول، فلاندرن و سافرول، ترکیبات ترپنی مثل لیمونن و لینالول، ترانس سینام آلدهید، تانن، کومارین، رزین، ترکیبات فنیل پروپانی مثل هیدروکسی سینام آلدهید، طعم شیرین دارچین به علت مانیتول آن است^(۲۲). برای برخی از ترکیبات دارچین مانند سینام آلدهید و اوژنل، لیمونن اثر تسکین دهنده و برای ترکیباتی نظیر کومارین، اوژنل، 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 شد 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 باز گشته و به غذا به عنوان دارو می نگرد^(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) و خواص فراوانی نظیر ضد نفخ، مدر، بادشکن، اشتها آور، مقوی معده، ضد عفونی کننده^(۱۳،۱۴)، مسکن درد گوش، ضد ورم، ضد سرفه و درمان کننده تب و لرز و بواسیر و ورم کلیه برای آن ذکر

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 غلظتها مورد نظر عصاره دارچین از حلال (DMSO) Di Methyle Sulph Oxide استفاده شد.(۲۳).

آزمون فرمالین: آزمون فرمالین یک روش استاندارد جهت اندازه گیری پاسخ های ایجاد شده به محركهای دردزا ای شیمیایی (Dubission & Dennis ۱۹۷۷) می باشد که اولین بار توسط معرفی گردید(۲۴).

در این آزمون، حیوان در یک جایگاه ویژه که شامل یک چهار پایه آلومینیومی است و روی آن یک صفحه شیشه ای قرار دارد درون اتفاقکی مستقر می شود. در زیر صفحه شیشه ای، آینه ای با زاویه ۴۵ درجه تعییه 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 میکرو لیتر 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 بلا فاصله به جایگاه مشاهده برگردانده شده و به مدت ۱ ساعت پاسخ های حیوان به محرك دردزا ثبت می گردید(۲۵).

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

صف: 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 داده، لیسیدن و یا گاز گرفتن آن می کند.

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 مداخله ای بوده و به روش کار آزمایی 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 صدوqi 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 اتفاق نگهداری حیوانات در حدود 22 ± 1 درجه سانتی گراد بوده و رتها در دوره های روشناهی 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 مقطور در حجم ۲ml به ازای هر کیلو گرم وزن) گروه شاهد (دریافت کننده حلال دی متیل سولفو کسید(DMSO)) و گروههای ۳ و ۴ و ۵ (گروههای مورد دریافت کننده دوزهای ۱۰۰، ۵۰ و ۵۰۰ میلیگرم بر کیلو گرم 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 کیلو گرم 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 صدوqi بزد، در ۲۰۰cc الکل (مانع ۸۰ درجه) حل شده و به مدت ۴۸ ساعت در ظرف در بسته نگهداری شد، در این مدت ظرف مرتب تکان داده شد، پس از آن محتوای ظرف از کاغذ صافی عبور

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 (دريافت کننده آب مقطر) با گروه شاهد (دريافت کننده حلال DMSO) وجود ندارد و با وجود کاهش شدت درد در گروه دریافت کننده دوز ۵۰۰ میلی‌گرم 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 میلی‌گرم 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 (دريافت کننده دوز های 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 500 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 Rats یا Pain در جدولی ثبت گردید. سپس با استفاده از فرمول Dubisson & Dennis رایه شده توسط 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. در حاصل در ۵ دقیقه اول پس از تزریق فرمالین درد حاد نامیده می‌شود که به دنبال آن یک مرحله بی دردی 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 گروه استفاده می‌شود.

ارزش $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار بودن اختلافات در نظر گرفته می‌شود (۲۷).

این کاهش درد تنها در 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 فرماین (N=5).

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

* پیانگر اختلاف معنی داراشد در مقایسه با گروه شاهد در آزمون آنالیز واریانس دو طرفه و پس آزمون آنمون Bonferroni بیاشد ($P < 0.05$).

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

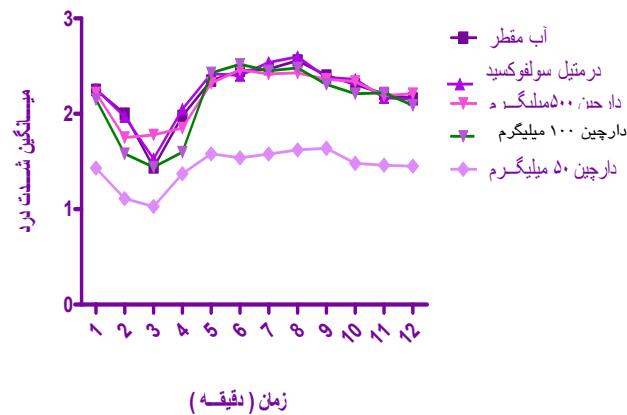
جدول ۳: مقایسه کلی شدت درد در طول مدت یک ساعت آزمون فرمالین بین گروههای دریافت کننده دوزهای مختلف دارچین و گروه شاهد با استفاده از آزمون T مستقل (N=5)

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

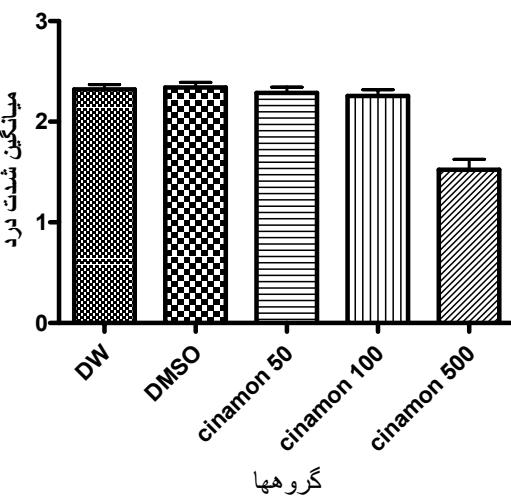
مربوط به تحریک مستقیم گیرنده‌های حس درد در محل تزریق و فعال سازی فیبرهای نوع C بوده و درد حاد محسوب می‌شود، در حالی که مرحله دیررس (۲۰ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین) مربوط به واکنش‌های التهابی در بافت محیطی (ناشی از اثر فرمالین) و تغییرات عملکرد نورونهای مسیر انتقال درد در شاخ خلفی نخاع و حساس شدن 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 تضییف می‌کنند (۲۷، ۲۸) داروهای ضد دردی غیر استروئیدی مانند آسپرین بر فاز حاد درد کم اثر یا بی‌اثرند و عمدهاً در 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 کار آمدی بیشتر این ژل علیه دردهای تونیک ملایم مثل استئواارتیت و روماتیسم می‌شود (۳۱).

در بررسی دیگری نشان داده شد که عصاره دارچین باعث مهار فاکتور نکروز کننده تومور (TNF) و نیز مهار آنزیم سیکلواکسیژنаз ۲ (COX2) و در نتیجه مهار تولید پروستاگلاندین E می‌شود و همچنین این عصاره با مهار آنزیم نیتریک اکساید سنتاز 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



منحنی ۱- وضعیت شدت درد در حیوانات گروههای مختلف در ۱۲ دقیقه 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 Dunn's Multiple Comparison Kruskal-Wallis و پس آزمون Dunn's Multiple Comparison Kruskal-Wallis نشان داد که تنها شدت درد در گروه دریافت کننده دوز ۵۰۰ میلی‌گرم دارچین نسبت به گروه کنترل کاهش قابل ملاحظه ای 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

پژوهشها روی لینالول (Linalool) که از ترکیبات منوتربنی دارچین می‌باشد نشان می‌دهد که این ترکیب با اثر روی رسپتورهای اوپیوئیدی، باعث ایجاد اثرات ضد دردی می‌شود. همچنین لینالول با باز کردن کانالهای پتانسیمی باعث ایجاد پتانسیل مهاری در نورون‌های 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 خود بخود 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 (۲۴).

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 حد اکثر مؤثر، اثر ضد التهابی دوزهای نیم و یک چهارم دوز حد اکثر عصاره دارچین نیز مورد بررسی قرار گرفته و رابطه دوز-پاسخ آن تعیین گردد و با توجه به اینکه استفاده از دوز حد اکثر 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 آزمایی بالینی استفاده کرد.

نتیجه افرايش خيز مي شود (۳۲).

بررسی ترکیبات دارچین و اثر آنها نشان می‌دهد که در دارچین ترکیباتی که مسکن، آرام بخش و ضدالتهاب هستند نظیر سینام آلدھید، اوژنول و ترکیبات ترپنی، وجود دارند. برای مثال گزارش شده است که سینام آلدھید 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 مهار کننده‌گی متابولیسم اسید آراشیدونیک و آنزیم نیتریک اکساید سنتتاژ 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 مهار کننده‌گی آنزیم نیتریک اکساید سنتتاژ هستند در تزریق داخل صفاقی عصاره این اثر را در سیستم عصبی مرکزی نیز نشان داده و از طریق مهار ستر و رهاسازی NO که یک میانجی شناخته شده درد است، موجب مهار دردهای حاد و مزمن شوند (۳۲). همچنین گزارش شده است که ترکیبات ترپنی موجود در دارچین مهار کننده آنزیم سترات کننده 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 فیرهای آوران در شاخ خلفی نخاع می‌گردد (۳۷، ۳۸).

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.
- 4- ولاک ژان، استودولا ژیری. *گیاهان دارویی*. ترجمه ساعد زمان، انتشارات قتوس، چاپ پنجم، سال ۱۳۷۰ :۳۱-۳۷
- 5- جیمز دوک، مری جو گادوین، جودی دوسلیر، پگی آن دوک. *خواص دارویی ادویه ها*. ترجمه حاجی سید جوادی نسرین و اردوبادی فرحناز، انتشارات مژدانش، سال ۱۳۸۶ :۹۹-۱۱۳
- 6- صمصم شریعت هادی. *عصاره گیری و استخراج مواد موثر گیاهان دارویی و روش‌های شناسایی و ارزشیابی آنها*. اصفهان، انتشارات مانی، چاپ اول، سال ۱۳۷۱ :۱۴-۵۴
- 7- سینا ابوعلی عبدالله بن حسین. *قانون در طب*: ترجمه شرفکندي عبدالرحمن، انتشارات سروش، چاپ پنجم، جلد دوم، سال ۱۳۷۰ :۱۱۶
- 8- آئینه چی یعقوب. *مفردات پزشکی و گیاهان دارویی ایران*. تهران، انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۶۵ :۲۶۱
- 9- جزایری غیاث الدین. *زبان خوارکهها*. تهران، انتشارات امیر کبیر، چاپ بیستم، جلد دوم، ۱۳۸۵ :۷۷-۷۸
- 10- Kunkel G. *Flowering trees in subtropical garden*. Boston: Dr.W.Junk b.v.Publisher 1978 : 254-8.
- 11- میر حیدر حسین. *معارف گیاهی (کاربرد گیاهان در پیستکیری و درمان بیماریها)*، انتشارات دفترنشر فرهنگ اسلامی، چاپ دوم، سال ۱۳۷۰، ۳۳۰-۳۲۳.
- 12- Hooker JD. *Flora of British India*. London : L. Reeve 1897.
- 13- خلیل محمد. *طب الصادق (طب و پهداشت از نظر امام جعفر صادق (ع))*، ترجمه نصیرالدین امیر صادق تهرانی، انتشارات موسسه مطبوعاتی عطایی، سال ۱۳۶۰، ۱۴-۲۹۰
- 14- 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 therapeutic 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, Fallbacber 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 theragedy 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 lidocain 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 subjective 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 Toxical 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.