Journal of Korean Society of Oral Health Science
2021, December. 9(4): 40-46
pISSN: 2288-6079 / eISSN: 2635-6538
https://doi.org/10.33615/jkohs.2021.9.4.40

구강건조증으로 강화된 안면부 염증성 통증 실험모델에서 계피와 강황의 병용효과

최자형[1] · 남설희[2] · 이민경[3‡]
[1]경운대학교 간호보건대학 치위생학과 조교수, [2]강원대학교 보건과학대학 치위생학과 부교수
[3]동의대학교 의료보건대학 치위생학과 부교수

Efficacy of Combined Administration of Cinnamon and Curcumin on Acute Orofacial Inflammatory Pain Enhanced by Xerostomia

Ja-Hyeong Choi[1], Seoul-Hee Nam[2], Min-Kyung Lee[3‡]
[1]Dept. of Dental Hygiene, Kyung-Woon University, Assistant professor
[2]Dept. of Dental Hygiene, Kang-won National University, Associate professor
[3]Dept. of Dental Hygiene, Don-Eui University, Associate professor

Objectives: Orofacial pain can be caused by xerostomia, dental procedures, infections, and functional disorders in various areas, and it can greatly deteriorate patients' quality of life. Thus, the present study aimed to investigate the efficacy of natural products in minimizing the side effects of synthetic drugs.

Methods: In an experimental model of 4-DAMP-induced xerostomia, formalin was injected to induce inflammatory pain in the orofacial region, and the effects of oral administration of curcumin and cinnamon on pain behavioral response were observed.

Results: In the experimental group with xerostomia, the pain response was prominent, which was suppressed in a concentration-dependent manner upon curcumin and cinnamon administration.

Conclusions: Curcumin and cinnamon may be useful natural products for relieving the inflammatory orofacial pain caused by xerostomia.

Keywords Cinnamon, Curcumin, Natural products, Orofacial pain, Xerostomia

Received on Nov 09, 2021. Revised on Dec 06, 2021. Accepted on Dec 09, 2021.

‡ Corresponding Author (E-mail: lmk849@deu.ac.kr)

This work was supported by the National Research Foundationof Korea (NRF) grant funded by the Korea government(MSIT) (NRF-2021R1F1A106383111).

Ⅰ. 서론

타액은 입 안을 깨끗하게 유지하며 저작, 소화, 연하작용, 정상적인 pH 유지 및 발음 등의 기능을 하여 구강 및 치아를 보호하고 있다. 또한 타액의 분비나 흐름성이 비정상일 경우엔 충치 및 구강 감염 등의 구강건강문제가 발생될 수 있다. 이러한 역할을 수행하기 위하여 정상적인 성분의 분비와 타액량이 필요하다. 구강건조증은 타액의 흐름이 감소하거나 결핍되어 입이 건조해지는 질환을 의미하고, 많은 의학적인 문제와 영향 등의 요인으로 인해 발생할 수 있으며 말하기, 삼키기 또는 먹기 어려움, 미각 감소 또는 변경, 위축을 비롯한 많은 기능에 광범위한 영향을 미친다[1]. 구강건조증의 근본 원인은 전신 질환과 국소적 요인의 두 가지 범주로 구분될 수 있다. 국소적 요인은 두경부 방사선 치료 및 생활 습관 요인 등을 포함하며[2] 전신 질환으로는 고령화, 면역장애, 내분비질환, 감염성 및 육아종성 질환 등이 있다[3]. 또 다른 요인은 평균 수명의 연장으로 발생되는 전신질환의 인구 증가로 인한 약물 복용 종류의 증가 및 기간의 연장이다. 보고된 연구에 의하면 파킨슨 질환, 고혈압 치료제의 장기적 복용 등의 다양한 약물로 인한 항콜린작용을 비롯한 심리적 상태, 알코올, 두경부 방사선 치료로 인한 타액선 손상, 생리학적 변화 등의 다양한 기전으로 발생할 수 있다[4]. 이 밖에도 다양한 원인으로 인하여 타액 분비가 감소되고, 이로 인해 대표적인 타액의 역할인 구강점막의 항균작용, 구강 내 소화작용 및 세정작용 등이 저하될 수 있다. 구강건조증 환자들은 다양한 징후와 증상을 야기하는데 저작과 연하장애, 발음 장애, 구강점막의 통증 뿐만 아니라 치아우식증이나 치주질환의 증가, 구취의 증가

Copyright ⓒ 2021 by the Korean Society of Oral Health Science (KOHS).

및 진균성 기회감염의 증가로 인한 구강캔디다병 등의 구강병 발생 가능성이 높아진다[5],[6].

안면부 및 두부를 포함한 구강 내 모든 구조물과 연관이 깊은 구강안면부통증(orofacial pain)은 측두하악관절 장애(temporomandibular disorders, TMD)를 비롯한 다양한 부위에서 발현되는데 치과 시술, 감염, 구강건조증, 중추신경계 또는 말초신경계 질병 및 기능 장애로 인한 이차적인 손상으로 발생될 수 있다. 신경혈관장애와 같은 원발성 두통부터 안면 편두통의 경우와 같은 만성 구강 안면 통증으로도 나타날 수 있는데, 이러한 통증은 환자의 삶의 질에 적극적으로 영향을 미쳐 최적의 치료를 위해서 다양한 통증 경감 관리 방법이 요구되고 있다[7].

구강건조증의 치료제인 세비멜린(Cevimeline) 및 필로카르핀(Pilocarpine)은 타액 분비 촉진제로써 미국 식품의약국(FDA)의 승인 받은 대표적인 약물이다[8]. 세비멜린은 구강 내,외분비샘에 분포하여 샘분비를 유발하는 M3 무스카린 수용체와 강한 결합력을 갖는 타액선 자극제이며, 필로카르핀은 무스카린 수용체의 부교감신경을 자극한다[9]. 두 약물이 효능은 좋은 편이지만 많은 부작용도 유발되고 있는데 피부혈관의 확장, 땀 분비의 증가, 오심 및 구토, 기관지 축소, 증가된 빈뇨, 설사, 저혈압 등을 초래한다는 연구 결과가 있다[10].

현재 의료계는 이러한 합성의약품의 부작용을 우려하여 비단 구강 건조증 뿐만 아니라 다양한 질환에서도 천연 약물에 대한 관심이 높아지고 있다. 본 연구에서 사용된 계피는 수천 년 전부터 사용되어진 식품으로 항산화 작용을 향상시키는 폴리페놀 성분이 많이 함유되어 있다고 알려져 있다. 항염, 항균 및 항암 활성과 같은 다양한 생물학적 특성을 나타내는데[11], 구취제거, 구강감염, 치통 등의 구강 건강에도 다양한 효능이 있으며[12], 설사 방지제, 강력한 항염제, 항응고제 및 각성제 등의 효과도 보고되고 있다[13].

강황은 생강과(Zingiberaceae)의 강황속(Curcuma)에 포함되는 약물로써 선행연구에서 주요성분인 curcumin이 항염증 및 항산화 효과를 비롯한 항암 효과 및 동맥경화 억제 등에 효능이 있음이 보고되고 있다[14].

이처럼 다양한 분야에서 강황 및 계피의 효능을 밝혀낸 연구가 보고되고 있으나 구강건조증 및 구강안면통증과 연관된 연구는 거의 전무한 실정이므로 본 연구를 통하여 구강건조증을 유발시킨 실험동물모델에서 안면부 염증성 통증 발생과 강황 및 계피 추출물의 통증 경감 정도를 확인해보고자 한다.

Ⅱ. 연구방법

1. 연구재료 및 방법

1) 실험동물

본 실험은 생후 6-7주령의 Sprague-Dawley계 수컷 흰 쥐를 대상으로 진행하였으며 평균 체중은 160-180g 이였다. 실험동물에게 자유롭게 실험동물용 사료와 물을 공급해주었으며 행동적인 억압 등을 제한하여 스트레스를 최소화시켰다. 또한 23~26℃ 온도를 일정하게 유지된 동물준비실에서 12시간 주・야간 빛의 순환주기를 주었으며 의식이 있는 실험동물에게 통증연구학회에서 권고한 윤리적 규정을 준수하여 실험을 진행하였다.

2) 시약 제조 및 투여방법

(1) 4-DAMP 투여한 구강건조증모델 구축

실험동물은 실험을 진행하기 직전까지 물과 사료의 섭취를 금지하였고 플라스틱 통에 적응 되도록 30분간 안정시켰다. 구강건조증을 유발하기 위하여 시그마 알드리치사(Sigma-Aldrich Co., St. Luis, U.S.A)에서 구입한 4-DAMP (1mg/kg)를 1ml의 용량으로 복강 투여(intraperitoneal) 하였다.

(2) 계피의 시약 조제

계피는 시그마 알드리치사(Sigma-Aldrich Co., St. Luis, U.S.A)에서 구입한 약물을 사용하였으며, 구강건조증에 미치는 영향을 평가하기 위하여 4-DAMP를 복강 투여하기 30분 전에 경구 투여하였다. 20% DMSO에 용해한 계피는 distilled water (D.W)에 각각 5, 25mg/kg (1ml)의 농도로 희석 하여 rat용 oral zonde (∅1.8 (15 gauge)*80mm)를 사용하여 경구 투여 하였으며 30분 후에 formalin을 통증 유발부위에 투여하고 통증행위반응을 관찰하였다.

(3) 강황의 시약 조제

㈜청운유통에서 구입한 강황(인도산) 분말을 사용하였으며 실험 그룹은 5% formalin 주입군, vehicle(veh)군, 5% sodium carboxymethyl cellulose(CMC-Na)에 희석한 12.5, 25mg/kg 농도의 강황군(1ml)으로 구분하였다.

(4) 구강건조증 유발 후 안면부 통증 역치 변화

4-DAMP 복강 투여하고 30분 후 안면부 염증성 통증을 유발하는 5% formalin을 흰 쥐의 오른쪽 수염부위에 50 μL 주입하여 4-DAMP를 투여로 유발된 구강건조증 모델에 통증역치의 변화

를 확인하였다. 행위 반응은 45분간 5분 단위로 관찰하였으며 약물이 주입된 부위를 긁거나 문지르는 행위를 통증 지표로 간주하였다. 또한 naïve군은 생리식염수 1mL를 복강 투여하고 30분이 경과한 뒤에 동일하게 5% formalin 50 μL를 투여하여 통증행위반응의 차이를 관찰하였다.

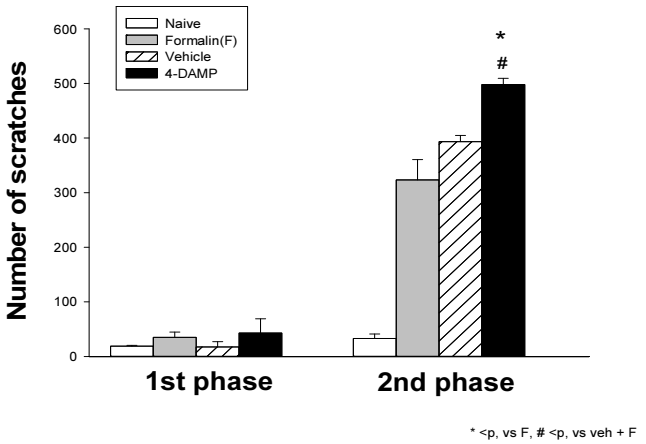
2. 자료분석(통계분석)

4-DAMP로 유도한 구강건조증으로 증가된 안면부 통증행위 반응에 관한 실험결과는 IBM SPSS statistic ver. 22 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 프로그램을 이용하여 다중 그룹에서 반복 측정 자료의 일원배치분산 분석과 LSD post-hoc test으로 사후분석을 실시하였다. 통계적인 유의성 검정을 위해 유의수준은 $p<0.05$로 설정하였으며, 결과는 평균 ± 표준 오차(SEM)로 표시하였다.

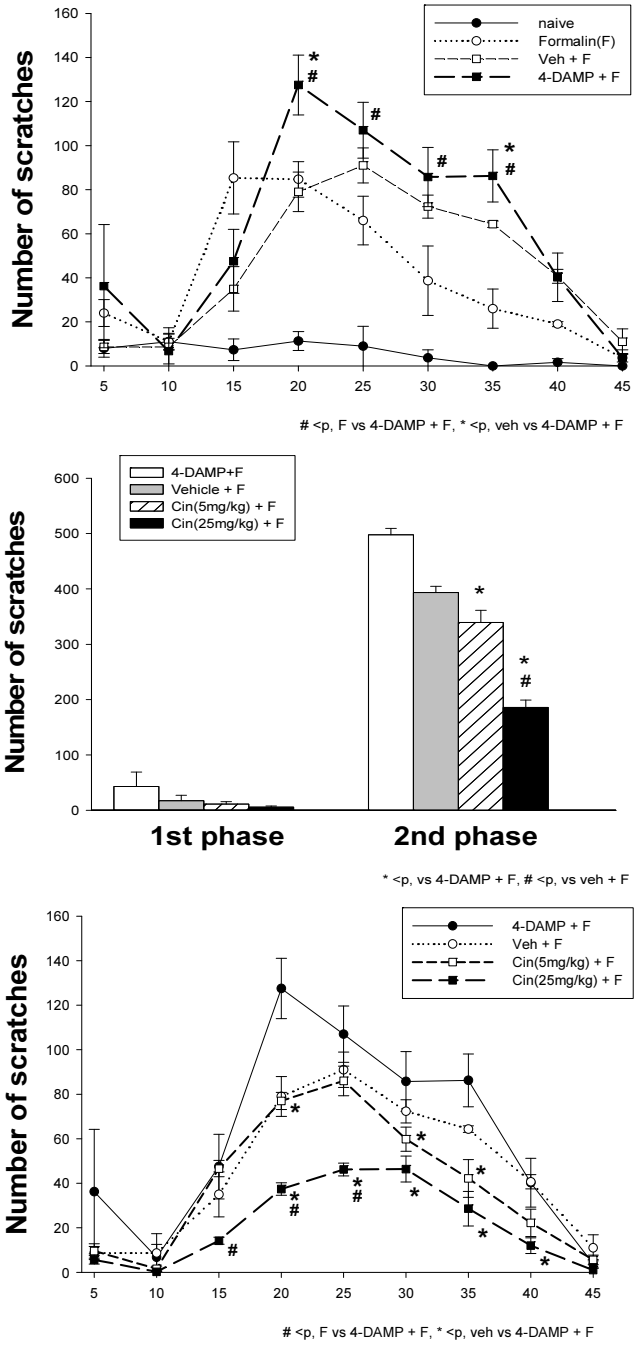
Ⅲ. 연구결과

4-DAMP를 투여하여 구강건조증을 유발시킨 실험모델에서 5% formalin을 안면부에 주입한 뒤 발생된 염증성 통증의 역치 변화를 Figure 1에 나타내었다. naïve군은 33.00±8.14회였고 formalin군은 323.3±37.23회였으며 formalin과 D.W를 투여한 vehicle군에서는 393.3±11.46회였다. 이에 반하여 4-DAMP군에서는 498.0±11.32회로 증가한 것을 알 수 있었다($p<0.05$). 시간에 따른 변화는 2차 통증행위 반응인 20분에서 35분 경과 시점에서 통증행위가 증가한 것을 확인할 수 있었고 통계적으로도 유의하였다.

계피 투여가 안면부 염증성 통증에 미치는 영향을 Figure 2에 나타내었다. 우선 안면부 염증성 통증 행위반응 결과는 4-DAMP군 498.00±11.32회, vehicle군 393.33±11.46회에 비하여 cinnamaldehyde (Cin) 5mg/kg군은 339.40±22.01회, cinnamaldehyde (Cin) 25mg/kg 군은 185.80±13.57회로 통계적으로 유의하게 통증행위 반응이



<Figure 1> Changes in orofacial inflammatory pain threshold after induction of xerostomia

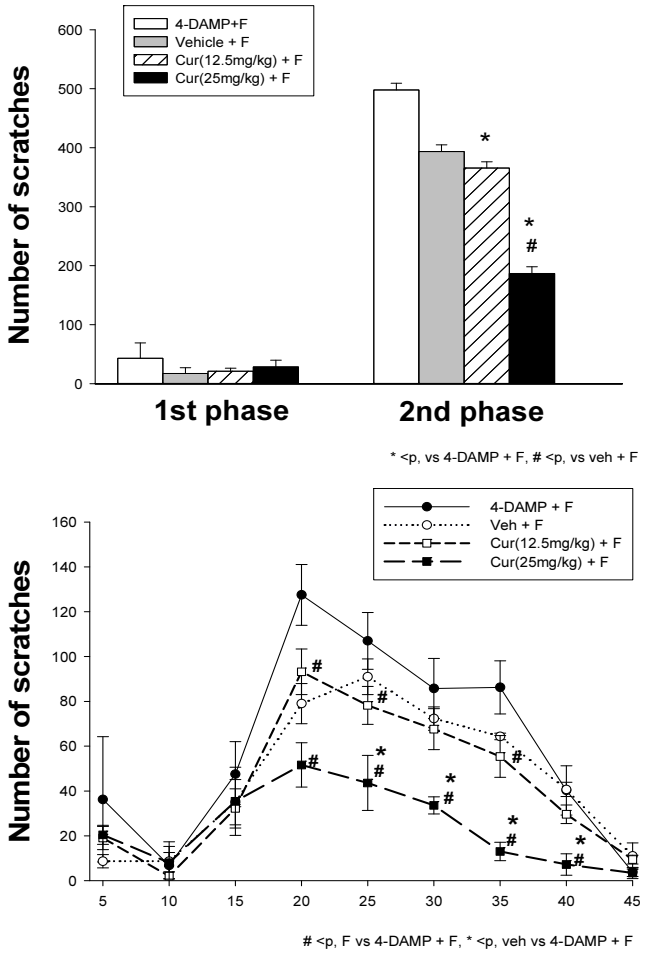


<Figure 2> Effects of cinnamon extract on the control of orofacial pain behavior response after inducing xerostomia

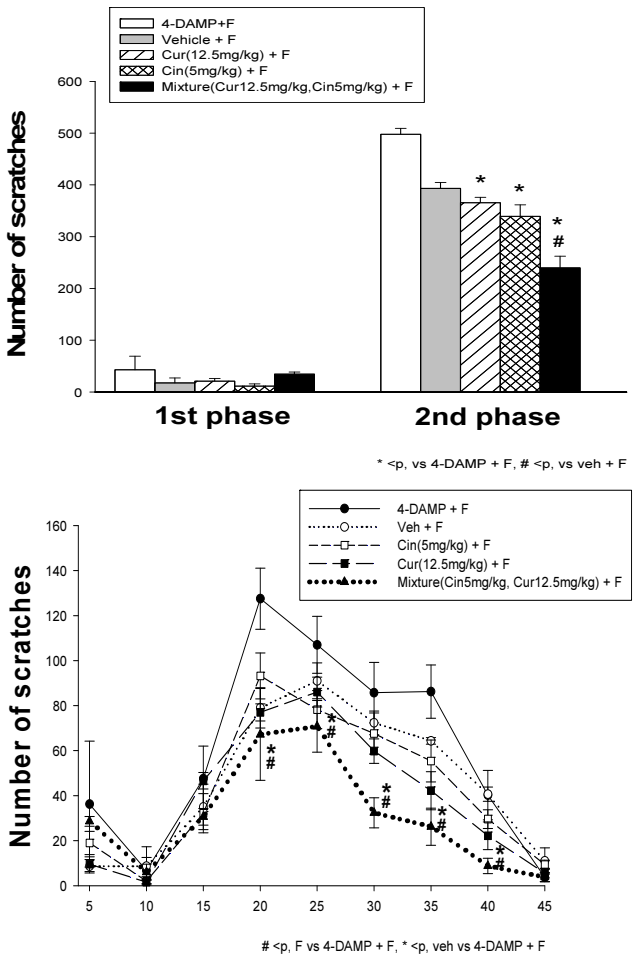
줄어든 것을 확인할 수 있었다. 시간 경과에 따른 통증행위반응의 변화는 Cin 25mg/kg군의 20분~40분경과 되는 지점에서 4-DAMP군에 비하여 효과적으로 감소한 것을 확인할 수 있었고 통계적으로도 유의하였다($p<0.05$).

Figure 3은 강황의 투여로 인한 안면부 부위의 통증행위반응으로 1차 행위반응은 대조군과 실험군 간의 큰 차이가 없었지만, 통증행위 2차 반응의 결과에서는 4-DAMP투여한 formalin군은 498.00±11.32, vehicle군은 393.33±11.46회로 통증행위반응이 높게 나타났다. 12.5mg/ml의 강황 투여군은 365.60±10.40이었으며, 25mg/ml의 강황 투여군에서는 187.00±11.05 로 나타나 대조군과 비교하여 통증행위반응이 감소됨을 나타냈다($p<0.05$). 시간의 경과에 따른 통증행위반응의 변화는 formalin의 투여로 유도된 통증행위반응은 15분 이후부터 증가하여 25분에 가장 높게 나타났으며 40분까지 통증이 지속되다가 45분에 감소하였다. 12.5 mg/ml의 강황 경구 투여군은 12.5mg/ml 및 25mg/ml에서 모두 20~35분에 formalin으로 유도된 통증행위반응을 유의하게 감소시켰다.

계피 및 강황의 혼합 투여 시 통증행위반응의 결과는 Figure 4에 나타내었다. 12.5mg/ml의 강황 투여군은 365.60±10.40이었으며, 5mg/kg의 계피군은 339.40±22.01회로 감소된 것에 비하여 계피 및 강황의 저농도 혼합 투여군에서는 239±22.61회로 감소된 폭이 더 크게 나타났다. 시간의 경과에 따른 결과를 보았을 때에도 혼합군에서 20~40분 상에서 감소되었으며 이는 통계적으로 유의하였다($p<0.05$).



<Figure 3> Effects of curcumin extract on the control of orofacial pain behavior response after inducing xerostomia



<Figure 4> Effect of mixed administration of cinnamon and curcumin extract on the control of orofacial pain behavior response after induction of xerostomia

Ⅳ. 고찰

국제 역학 연구 결과에 따르면 구강건조증을 비롯한 안면부 통증은 성인 인구의 약 10%에서 발생되며 여성이 남성의 2배 정도 높은 비율로 증상을 호소하고 있다[15]. 본 실험연구는 구강건조증 및 formalin으로 유도된 급성 안면부 염증성 통증 실험모델을 통해 진행되었다. 급성 통증의 병인은 중추 신경계 및 말초 신경계 기전을 포함하는데, 국소 염증 반응은 영향을 받는 부위의 통각 수용체의 민감도와 활성을 증가시켜 일반적으로 일시적인 중추 신경계의 과민증을 유발한다[16]. 치료는 보통 환자의 삶의 질을 위한 진통제 및 약학적 접근을 통한 처방이 이루어지고 있다. 안면부 통증 질환의 치료제로 보통 아세트아미노펜 계열과 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)가 처방되고 있으며, NSAIDs는 통증, 염증 및 발열을 촉진하는 프로스타글란딘 형성을 담당하는 COX 효소를 억제하는 작용을 통하여 효과를 나타낸다[17]. 하지만 NSAIDs는 바람직하지 않은 지혈 장애, 위십이지장병증, 상처 치유 지연 등의 부작용을 초래할 수 있으며 특히 고용량에서는 심혈관 질환의 위험을 증가시킬 수 있어 처방 시 주의를 요한다[18]. 이러한 약물 처방은 구강 안면부 통증의 근본적인 병태생리학을 표적으로 한 항염증제가 아니며 환자의 급성 통증 완화 약물의 규칙적인 사용으로 약물 남용 등의 전반적인 통증 양상에 영향을 미칠 수 있다[19].

치과분야에서 통증은 비교적 흔히 호소하는 증상이며 통증의 경감을 위해서 다양한 치료법이 사용되고 있다. 약물 치료법, 물리 치료법, 전기 치료법 이외에도 레이저치료법 등의 개발로 진화된 치료 방법등을 사용하고 있으나, 보다 부작용이 적으며 효과를 기대할 수 있는 천연약물에 대한 관심이 세계적으로 증대되고 있는 추세이며 실제 임상적으로 활용 중인 천연 약물들도 많이 보고되고 있다[20],[21].

Curcumin은 강황에 추출된 생강과 식물의 성분인데 선행연구를 통해 항산화 물질로서의 효능이 밝혀지고 있으며, 최근에는 항암제 및 항바이러스제로 활용이 증가하고 있는 약물이다. 담배 및 탄수화물이 풍부한 식품의 고온 가공 과정에서 생성되는 아크릴아미드(Acrylamide)에 중독된 실험모델에서 curcumin을 50 및 100mg/kg 용량으로 4주 동안 경구 투여 한 결과 아크릴아미드로 인한 체중 감소, 운동 기능 결손 및 뇌의 병리학적 변화가 유의하게 개선된 연구 결과가 보고된 바 있다[22]. 또한 패혈증 실험 모델에서 curcumin을 맹장 천공 직후 및 천공 후 12시간에 200mg/kg의 동일한 용량으로 복강 내 투여한 결과 간세포, 사구체 및 세뇨관이 손상된 대조군에 비해 실험군에서는 통계적으로 유의하게 손상이 감소된 것으로 나타나 간신장 손상에 대한 커큐민의 강력한 항산화 및 항염 효과를 보여주었다[23]. 본 연구는 항산화, 항염증 효과를 가지는 강황을 이용하여 안면부 통증 조절 능력에 대해 평가하였으며 formalin으로 유도하여 유의하게 증가한 통증행위반응은 경구로 주입된 강황에 의해 농도 의존적으로 감소되었다. 이러한 결과를 통해 formalin으로 유발된 악안면 통증 발생에 강황이 조절에 관여함을 알 수 있다.

또한 최근 경향을 바탕으로 본 연구에서는 계피를 사용하여 구강건조증으로 향상된 안면부의 염증성 통증 조절에 영향을 미치는지 확인하였다. 계피를 안면부에 각각 Cin5, Cin25의 농도로 투여하였을 때 통계적으로 유의한 농도 의존적인 통증 경감 효과가 나타났으며 다른 여러 연구를 통해서도 계피의 염증 조절 효과가 입증되고 있다.

한 연구에 따르면, 덱스트란 황산나트륨으로 유도된 대장염에서 과당으로 대사 증후군을 유발한 BALB/c 흰 쥐 실험모델에서 21일 동안 계피 추출물을 3회 투여한 결과 결장단축 억제와 질병활성지수 수치 및 결장손상이 감소하였고, 염증성 사이토카인 및 IL-1β, IL-6 및 TNF-α의 mRNA 농도뿐만 아니라 골수과산화효소(MPO) 활성을 억제하는 결과를 나타내었다[24]. 또 다른 연구에서는 병원체 관련 및 손상된 분자 패턴을 모두 감지할 수 있으며 활성화 시 IL-1β 및 종양 괴사 인자와 같은 전염증성 사이토카인의 분비를 유발시키는 HEK-TLR2 및 HEK-TLR4 리포터 세포에서 cinnamaldehyde 성분을 투여한 결과, THP-1 단핵구에서 LPS 의존성 IL-8 분비를 유의하게 감소시켰으며 cinnamaldehyde군에서 항염증 효과가 관찰되었다[25]. 선행 연구를 통해 계피로 인한 염증의 신호 전달 경로에 미치는 영향을 확인하기 위한 화학적 매커니즘을 확인하였으며 본 실험에서도 formalin으로 유도된 안면부 통증행위반응에서 cinnamaldehyde의 경구 투여에 의해 통증이 유의하게 경감되어 선행연구와의 유사한 cinnamaldehyde의 효과를 확인하였다. 이는 cinnamaldehyde가 안면부 염증성 통증 발생과 조절에 효과적으로 적용된다는 것을 확인 할 수 있는 연구로 볼 수 있다.

또한 비교적 효능이 낮았던 계피 및 강황 두 가지 추출물의 저농도 혼합 투여군에서는 각각의 약물과 비교하여 더 높은 통증 조절 효과를 확인하였으며, 이러한 결과와 비교하여 계피 및 강황 추출물의 저농도 병용 투여군에서는 각각 고농도 투여군과 유사한 통증 조절 효과를 확인하였다. 본 연구의 제한점으로 계피 및 강황이 염증성 안면부 통증과 구강건조증의 전달 매개물질을 밝히지 못하였으나 실험 결과를 보아 계피 및 강황이 연관성이 높다는 사실을 알 수 있었다. 따라서 후속 연구에서는

구강건조증 및 안면부 염증성 통증의 생태병리학적인 기전을 규명하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구는 이러한 결과를 토대로 계피 및 강황의 항진통 및 항염증 효과가 안면부 염증성 통증 조절에 활용 가능성이 높음을 시사한다.

V. 결론

본 연구에서는 4-DAMP를 사용하여 구강건조증을 유발하고 구강건조증으로 인한 안면부 역치 변화를 관찰하였고, 구강건조증 유도에 앞서 경구 투여한 계피 및 강황의 효과를 입증하고자 하였다.

1. 4-DAMP를 투여하여 구강건조증을 유발시킨 후 5% formalin을 안면부에 주입한 결과 통증행위반응이 현저히 증가한 것을 확인할 수 있었다.
2. 계피의 투여로 인하여 통증 행위반응이 5, 25 mg/kg 모두 농도 의존적으로 감소하는 것을 확인할 수 있었다
3. Formalin에 의해 유도된 실험동물의 안면부 통증에서 강황 12.5, 25 mg/ml 농도의 경구 투여는 2차 통증행위반응에서 농도 의존적으로 통증행위반응을 감소시켰다.
4. Formalin에 의해 유도된 실험동물의 안면부 통증에서 저농도의 계피 및 강황의 혼합 투여군은 각각의 저농도 투여군에 비하여 통증행위반응을 감소시켰다.

REFERENCES

1. Barbe AG, Bock N, Derman SH, Felsch M, Timmermann L, Noack MJ: Self-assessment of oral health, dental health care and oral health-related quality of life among Parkinson's disease patients. Gerodontology 34(1):135-143, 2017. DOI: 10.1111/ger.12237
2. Gupta A, Epstein JB, Sroussi H: Hyposalivation in elderly patients. Journal of Canadian Dental Association 72(9):841-846, 2006.
3. Dirix P, Nuyts S, Bogaert WVD: Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. Cancer 107(11):2525-2534, 2006. DOI: 10.1002/cncr.22302
4. Alejandro E, Juan P. Aitken S: Xerostomia: An Update of Causes and Treatments, Salivary Glands - New Approaches in Diagnostics and Treatment. 5th Işıl Adadan Güvenç, pp.15-35, 2019.
5. Screebny LM, Banoczy J, Baum BJ: Saliva: It's role in health and disease. International dental journal 42(2):287-304, 1992. DOI: 10.1097/00004836-198810000-00019
6. Loesche WJ, Boever EH: Strategy to Identify the Main Microbial Contributors to Oral Malodor. In Bad Breath. Research Perspective Rosenberg M. Aviv University. pp. 41-54. 1995.
7. Marcela RR, James MU: Orofacial pain management: current perspectives. Journal of pain research 7:99-115, 2014. DOI: 10.2147/JPR.S37593
8. Cecilia R, Elaine E. Mouth-watering results: Clinical need, current approaches, and future directions for salivary gland regeneration. Trends in molecular medicine 26(7): 649-669, 2020. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.03.009
9. Neda G, Behrous HS, Alireza R, Shilan S. Effect of stress, anxiety and depression on unstimulated salivary flow rate and xerostomia. Journal of dental research, dental clinics, dental prospects 11(4): 247-252, 2017.
10. Aframian DJ, Helcer M, Livni D, Robinson SD, Markitziu A, Nadler C: Pilocarpine treatment in a mixed cohort of xerostomic patients. Oral diseases 13(1):88-92, 2007. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2006.01252.x
11. Kurmis AP, Kurmis TP, O'Brien JX, Dalen T: The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on acute phase fracture-healing: a review. Journal of bone and joint surgery American volume 94(9):815-823, 2012. DOI: 10.2106/JBJS.J.01743
12. Chaudhary SS, Tariq M, Zaman R, Imtiyaz S: The In vitro anti-acne activity of two unani drugs. Ancient science of life 33(1):35-38, 2013. DOI: 10.4103/0257-7941.134594
13. Hossein N, Zahra Z, Abolfazl M, Mahdi S, Ali K: Effect of Cinnamon zeylanicum essence and distillate on the clotting time. Journal of Medicinal Plants Research 7(19):1339-1343, 2013. DOI: 10.5897/JMPR12.1198
14. Yoon JH, Ryu BH, Kim JS, Yoon SH: Effects of Curmuma longa L. on Some Kinds of Cancer Cells. The Journal of Internal Korean Medicine 27(2):429-443, 2006.

15. Kohlmann T: Epidemiology of orofacial pain. Schmerz 16(5): 339-345, 2002.
DOI: 10.1007/s004820200000
16. Khan J, Zusman T, Wang Q, Eliav El: Acute and chronic pain in orofacial trauma patients. Dental Traumatology 35(6): 348-357, 2019.
DOI: 10.1111/edt.12493
17. Lee Y, Rodriguez C, Dionne RA: The role of COX-2 in acute pain and the use of selective COX-2 inhibitors for acute pain relief. Current pharmaceutical design 11(14):1737-1755, 2005.
DOI: 10.2174/1381612053764896
18. Choi JS, Lim JY: Diagnosis and Treatment of Xerostomia. Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 59(6):424-429, 2016.
DOI: 10.3342/kjorl-hns.2016.59.6.424
19. Aminoshariae A, Kulild JC, Donaldson M, Hersh EV: Evidence-based recommendations for analgesic efficacy to treat pain of endodontic origin: a systematic review of randomized controlled trials. Journal of the American Dental Association 147(10):826-839, 2016.
DOI: 10.1016/j.adaj.2016.05.010
20. Lee MK, Kim HJ, Park MK. Regulation effects of orofacial pain by green coffee bean extracts in rats. Journal of Korean Society of Oral Health Science 6(2):53-58, 2018.
21. Kim HJ, Kim YK, Choi JH, Lee MK. Anti-nociceptive effects of maca (Lepidium meyenii) extract on temporomandibular joint pain in rats. Journal of Korean Society of Oral Health Science 5(2):16-21, 2017.
22. Guo J, Cao X, Hu X, Li S, Wang J: The anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin on acrylamide-induced neurotoxicity in rats. BMC Pharmacology and Toxicology 21(1):62, 2020.
DOI: 10.1186/s40360-020-00440-3
23. Savcun GY, Özkan E, Dulundu E, et al: Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin against hepatorenal oxidative injury in an experimental sepsis model in rats. Turkish journal of trauma & emergency surgery 19(6):507-515, 2013.
DOI: 10.5505/tjtes.2013.76390
24. Nam JI, Park YE, Kim MS, Kim JY: Anti-inflammatory Effects of Cinnamon Extracts on an Animal Model of Intestinal Inflammation (P06-088-19). Current Developments in Nutrition 3(1):604, 2019.
DOI: 10.1093/cdn/nzz031.P06-088-19
25. Schink A, Naumoska K, Kitanovski Z, et al: Anti-inflammatory effects of cinnamon extract and identification of active compounds influencing the TLR2 and TLR4 signaling pathways. Food&Function 9(11):5950-5964, 2018.
DOI: 10.1039/c8fo01286e