

تأثیر عصاره آبی الکلی زنیان بر علائم ترک اعتیاد در موش صحرایی بالغ معتاد شده با مورفین

علی هنرور^۱، حمداله دلاوین^۱، مهرزاد جعفری برمک^۱، امراله روزبهی^{۲*}

^۱مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، ^۲مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۹/۲۳

تاریخ وصول: ۱۳۹۴/۵/۴

چکیده

زمینه و هدف: مصرف طولانی مدت مواد اپیوئیدی، تحمل و وابستگی جسمی و روانی ایجاد می‌نماید. قطع دارو، کمبود موقت در اپیوئیدهای درونزا ایجاد نموده و سندرم ترک پدیدار می‌شود. درمان مؤثر اعتیاد در طب سنتی استفاده از گیاهان دارویی مختلف از جمله زنیان بوده که اثرات درمانی متعددی دارد. هدف از این تحقیق، بررسی تأثیرات عصاره آبی الکلی زنیان بر علائم ترک اعتیاد در موش صحرایی بالغ معتاد شده با مورفین بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۷۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به هفت گروه ده‌تایی تقسیم و شش گروه با تزریق سولفات مورفین (در ۵ روز اول ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در ۵ روز دوم ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و از روز ۱۱ تا ۲۱، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت زیرجلدی معتاد شدند. به گروه‌های سه، چهار و پنج به ترتیب عصاره زنیان با غلظت ۱۰ درصد، ۲۰ درصد و متادون (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از روز ۲۱ تا ۳۵ و به گروه‌های شش و هفت به ترتیب عصاره زنیان با غلظت ۱۰ درصد و ۲۰ درصد از روز ۱ تا ۳۵ به صورت خوراکی داده شد. به گروه یک (کنترل) و گروه دو (مورفین) روزانه نیم سی سی نرمال سالین از روز ۲۱ تا ۳۵ داده شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری تی مستقل، آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تکمیلی ال اس دی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در مقایسه میانگین کاهش وزن در روز ۲۱ با ۳۵، گروه‌های دریافت‌کننده زنیان ۱۰ درصد در روز ۳۵ کاهش آماری معنی‌داری را نسبت به روز ۲۱ نشان دادند ($p < 0/05$). در روز ۲۱ در بررسی علایم پرش و خارش گروه دریافت‌کننده زنیان ۱۰ درصد و در بررسی علامت اسهال، گروه دریافت‌کننده عصاره زنیان ۲۰ درصد در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد ($p < 0/05$). در روز ۳۵ علایم پرش و اسهال در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره زنیان ۱۰ و ۲۰ درصد در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان دادند ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: طبق غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ درصد عصاره آبی الکلی زنیان می‌تواند همانند متادون در کاهش علایم محرومیت از مورفین مؤثر باشند. هرچند این نتایج در شرایط آزمایشگاهی به دست آمده است، شاید بتوان با تحقیق‌های جامع‌تر و وسیع‌تری از آن به عنوان جایگزینی برای متادون در ترک اعتیاد استفاده نمود تا علایم ترک اعتیاد را کاهش داد.

واژه‌های کلیدی: علایم ترک اعتیاد، زنیان، مورفین، متادون، موش صحرایی

*نویسنده مسئول: امراله روزبهی، یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی

Email: amroozbehi@gmail.com

مقدمه

سیستم دوپامینی بدن، هسته مرکزی اثر بخشی ترکیب‌های اعتیادآور است و این ترکیب‌های بر این سیستم اثر تحریکی اعمال می‌کنند. مصرف مواد مخدر کارکرد طبیعی قشر پاداش در مغز را مورد آسیب قرار داده و باعث انحراف در عملکرد سیستم پاداشی در مغز می‌شود و سیستم دوپامینی بدن را تحریک می‌کند. اثرات پاداشی ناحیه تگمنتوم شکمی و هسته اکومبسن نقش زیادی دارند. تحمل می‌تواند در اثر کاهش غلظت مؤثر آگونیست در جایگاه عمل، کاهش تعداد گیرنده‌ها یا کاهش فعالیت مجدد آنها ایجاد شود (۷).

اپیوئیدها به طور غیر مستقیم از طریق مهار عملکرد نورون‌های گابا در تگمنتوم شکمی باعث افزایش شلیک عصبی نورون‌های دوپامینرژیک سیستم پاداش گشته و موجب افزایش پاداش مغزی می‌شوند و باعث تکرار مصرف دارو می‌شود (۸). مصرف داروهای مثل مورفین، هروئین، کوکائین، الکل و نیکوتین باعث آزادسازی دوپامین در مسیرهای عصبی یاد شده می‌شود. تزریق آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی (هالوپریدول) به هسته اکومبسن و یا تخریب این هسته منجر به کاهش اثر پاداشی و تقویت اثر داروهای مورد سوء مصرف می‌شوند (۹). مورفین برای از بین بردن درد از قرن ۱۹ میلادی سابقه دارد و از حیث طبقه‌بندی فارماکولوژیک، تضعیف‌کننده سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد. در واقع مورفین نوعی اپیوئید بسیار قوی می‌باشد که از تریاک به دست آمده و مهم‌ترین ترکیب

رفتار، واکنش نسبت به محرک‌های محیطی می‌باشد، چنانچه محرکی پاداش ایجاد کند، می‌تواند در حافظه انسان خاطره قوی بر جای بگذارد و رفتارهایی را در جهت دستیابی مجدد به آن به وجود بیاورد. پایه‌های کالبدشناسی عصبی رفتار در قشر پره فرونتال، آمیگدال، ناحیه تگمنتوم شکمی، لوکوس سرلئوس و هسته‌های قاعده‌ای قرار دارند (۱). در مغز انسان سیستم مزولیمبیک یا مسیر پاداش وجود دارد که عملکرد آن در لذت‌های زندگی است. استریاتوم شکمی یا هسته اکومبسن (Nacc) و ارتباط دو طرفه آن با ناحیه تگمنتال شکمی (VTA) اجزای اصلی مسیر پاداش مزولیمبیک را تشکیل می‌دهند (۲). به نظر می‌رسد سروتونین در هیپو تالاموس، انکفالین‌ها و گابا در تگمنتوم شکمی و هسته اکومبسن و نورادرنالین در بیولوژی پاداش نقش دارند، ولی مسیر نهایی در این فرایند سیستم دوپامینرژیک است (۳). پاداش‌های طبیعی نظیر خوردن، آشامیدن و همچنین داروهای اعتیادآور هر دو آزاد شدن دوپامین از نورون‌های پیش سیناپسی ناحیه تگمنتال شکمی (VTA) را به درون هسته اکومبسن تحریک می‌کنند و منجر به ایجاد سرخوشی و حالت رضایت می‌گردند (۴). در این موقعیت‌ها مهار تونیک نورون‌های رابط گاباژرژیک موجود در ناحیه تگمنتوم شکمی از روی این نورون‌های دوپامینرژیک برداشته می‌شود و شلیک عصبی آنها افزایش می‌یابد و باعث افزایش مقادیر دوپامین خارج سلولی هسته اکومبسن می‌شود (۵ و ۶).

مؤثره تریاک است. در تریاک خشک شده ممکن است بین ۴ تا ۲۱ درصد مورفین وجود داشته باشد. فرمول شیمیایی مورفین $C_{17}H_{19}NO_3$ می باشد. درصد چسبندگی آن به پروتئین های پلاسما ۳۰ تا ۴۰ می باشد. نود درصد آن در کبد متابولیزه می شود و ۱۰ درصد آن از طریق ادرار دفع می شود و نیمه عمر آن ۲ تا ۳ ساعت است. مورفین دارویی به شدت اعتیاد آور است و وابستگی جسمی و روحی و تحمل دارویی در آن به سرعت ایجاد می شود (۱۰). مورفین نورون های گابا آرژیک را در تگمنتوم شکمی مهار و موجب برداشت مهار از روی نورون های دوپامینرژیک شده (مکانیسم مهار مهار) که موجب افزایش غلظت دوپامین در اکومبیس می شود (۱۱). مورفین روی گیرنده های موآپوئیدی عمل می کند برای کنترل دردهای سخت و ملایم مصرف کلینیکی دارد، فعالیت نورونی را در هسته پاراونتریکولار موش کاهش می دهد و با نالوکسان مهار می شود. الکل، نیکوتین و باربیتورات ها اثر تحریکی روی ناحیه تگمنتوم شکمی داشته ولی کوکائین و آمفتامین اثر روی هسته اکومبیس دارند. این اثرات به وسیله هر واسطه شیمیایی یا مکانیسمی که باشد باعث افزایش میزان دوپامین در فضای سیناپسی ناحیه اکومبیس می شود (۷).

با قطع مصرف مواد یا مصرف نالوکسان میزان فعالیت آدرنرژیک افزایش و باعث بروز علائم ترک می شود در حالی که مصرف متادون و کلونیدین

باعث مهار فعالیت آدرنرژیک شده و بروز علائم ترک را کاهش می دهد. همچنین هسته اکومبیس در بروز علائم سندروم قطع داروهای مورد استفاده نابجا از جمله اپیوئیدها دخیل است. میزان دوپامین در هسته اکومبیس در طی بروز علائم سندروم قطع مخدرها کاهش چشم گیری پیدا می کند و تزریق آگونیست های D2 به درون هسته اکومبیس موجب کاهش چشم گیری در بعضی از علائم سندروم قطع اپیوئیدها می شود (۱۲). وابستگی به مورفین ابعاد جسمی و روحی داشته که سندرم محرومیت به دنبال قطع سریع مواد در انسان ۳۶ تا ۴۸ ساعت به اوج می رسد و سنگینی در تنفس، اشک ریزش، آب ریزش بینی، عطسه، بی خوابی، درد مفاصل و اعضا، سردرد، سرفه، اسهال، تب، اضطراب، خمیازه، تعریق، تهوع، استفراغ، لرزش، پرش عضلانی و تاکی کاردی ایجاد می شود (۱۳). تلاش های زیادی برای کاهش علائم ترک اعتیاد به روش های با عوارض کم در تحقیقات مختلف انجام شده است (۱۵ و ۱۴). یکی از راه های درمان بیماران معتاد استفاده از روش هایی است که در حین ترک کمترین مشکلات را متحمل شوند، گیاهان دارویی دارای مواد مؤثره طبیعی می باشند که می توانند با هزینه و عوارض جانبی کمتر در درمان مراحل مختلف اعتیاد مؤثر باشند.

گیاه زنیان با نام علمی *Trachyspermum copticum* L گیاهی است علفی، یک ساله، بدون کرک و معطر با ساقه افراشته به ارتفاع ۳۰ تا ۶۰ سانتی متر، از راسته

عصاره زنیان درون هسته مشبک موش روی علائم ترک به روش استریوتاکسی یک کاهش وابسته به دوز در بیشتر علائم کمی‌سندرم ترک (به جز کاهش وزن) گزارش دادند (۲۲). مطالعه‌های متعددی نشان داده‌اند که تجویز مورفین تواند منجر به تغییرات ساختاری در مغز شود تجویز طولانی مدت مورفین اندازه نورون‌های دوپامینی را در VTA کاهش می‌دهد و پیچیدگی شاخه‌های دندریتی و تعداد خارهای دندریتی را در هسته اکومبوس و سلول‌های هرمی در کورتکس پره فرونتال و پریتال را کاهش می‌دهد (۲۳). با جستجو در پایگاه داده‌های مختلف، مطالعه دقیقی در ارتباط با تأثیر عصاره آبی الکی زنیان بر علائم ترک اعتیاد یافت نشد، اما مطالعه‌ها نشان می‌دهد که زنیان به دلیل داشتن مواد آنتی‌اکسیدانی از جمله تیمول می‌تواند بر مکانیسم درد مداخله نموده و شدت درد را کاهش دهد. با توجه به این که یکی از علائم اصلی ترک اعتیاد دردهای عضلانی می‌باشد، بنابراین زنیان می‌تواند با مداخله در مکانیسم درد، احتمالاً شدت آن را کاهش دهد، لذا با توجه به گزارش‌های موجود، هدف از این تحقیق، بررسی تأثیرات درمانی عصاره آبی الکی زنیان بر علائم ترک اعتیاد در موش صحرایی بالغ معتاد شده با مورفین بود.

چتریان که دارای میوه‌هایی به رنگ خاکستری متمایل به قهوه‌ای و غنی از اسانس است و بوی عطر تیمول دارد. این گیاه در شرق هند، ایران و مصر می‌روید (۱۶). اندام دارویی این گیاه را میوه آن تشکیل می‌دهد. اسانس میوه این گیاه آجوان (Ajowan) نام دارد که تعداد ترکیب‌های موجود در اسانس از ۱۱ تا ۱۷ مورد گزارش شده است، که مهمترین ترکیب‌های آن تیمول، کارواکرول، پاراسایمن و گاماترینین است. مقدار تیمول موجود در اسانس آن در منابع مختلف ۳۹/۳، ۴۵/۲ و ۴۱/۷ درصد ذکر شده است (۱۸ و ۱۷). زنیان دارای مصارف مهمی در صنایع غذایی و دارویی است و از دیدگاه طب سنتی دارای اثرات ضد تهوع، ضد اسپاسم، مدر، کاهنده تب، معطرکننده، درمان دردهای روماتیسمی، ضد نفخ و ضد کرم است (۱۹). تجویز خوراکی کارواکرول (از ترکیب‌های فنلی موجود در زنیان) به مدت هفت روز باعث افزایش سطح دوپامین بافت مغز به خصوص در کورتکس پره فرونتال می‌شود (۲۰). حسین جعفری و همکارانش در سال ۱۳۸۳ با بررسی اثرات عصاره آبی میوه گیاه زنیان بر علائم سندرم ترک در موش صحرایی گزارش دادند که عصاره آبی ۱۰ و ۲۰ درصد زنیان به دست آمده به روش سوکسله به طور معنی‌داری موجب کاهش نشانه‌های پرش در موش‌ها می‌شود و عصاره آبی زنیان در غلظت ۱۰ درصد می‌تواند همانند متادون در کاهش علائم ترک مؤثر باشد (۲۱). وی همچنین در مطالعه‌ای دیگر با بررسی اثر تزریق

روش بررسی

در این مطالعه تجربی تعداد ۷۰ سرموش صحرایی به وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم از مؤسسه رازی شیراز خریداری و در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی یاسوج به مدت یک هفته نگهداری گردید. حیوانات با مجوز کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، به طور تصادفی به ۷ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. همه حیوانات در شرایط استاندارد و یکسان برای تمام حیوانات تحت دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی (شروع دوره روشنایی از ساعت ۷:۰۰ صبح) شرایط دمایی 22 ± 1 درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۵۵-۵۰ درصد نگهداری شدند. حیوانات با دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص در قفس‌های فلزی نگهداری شدند. حیوانات به طور تصادفی به هفت گروه مساوی زیر تقسیم شدند؛ گروه یک (کنترل)، که در بیست و یک روز اول نرمال سالیین به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه دوم (مورفین)، داروی مورفین شرکت دارو پخش ایران بصورت تزریق زیر جلدی و نرمال سالیین به صورت خوراکی به مدت بیست و یک روز دریافت کردند (۲۴). گروه های سه و چهار و پنج (پس درمان)، که به مدت بیست و یک روز (به صورت تزریق زیر جلدی) داروی مورفین دریافت کردند و در روزهای بیست و یکم تا سی و پنجم به ترتیب عصاره زنیان ۱۰ درصد، ۲۰ درصد تهیه شده از عطاری معتبر شهر یاسوج و متادون (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

به صورت خوراکی دریافت کردند (۲۱). گروه‌های شش و هفت (هم درمان)؛ که به مدت بیست و یک روز (به صورت تزریق زیر جلدی) داروی مورفین دریافت کردند و همچنین در تمام طول دوره درمان ۲۵ روزه به ترتیب عصاره زنیان ۱۰ درصد، ۲۰ درصد و متادون (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) روزانه به صورت خوراکی خورانده شد (۲۱).

طول مدت درمان ۲۵ روز بود که در ۲۱ روز اول وابستگی فیزیکی ایجاد گردید به طوری که در ۵ روز اول هر ۲۴ ساعت محلول مورفین با غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت زیر جلدی و در ۵ روز دوم هر ۲۴ ساعت محلول مورفین با غلظت ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و از روز ۱۱ تا ۲۱ هر ۲۴ ساعت محلول مورفین با غلظت ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد. در طول دوره درمان تمامی گروه‌ها در پایان روز ۲۱ و ۳۵ درمان، ۳۰ دقیقه پس از دریافت آخرین دوز مورفین برای اطمینان از معتاد شدن موش‌ها و ایجاد علائم ترک در آنها داروی نالوکسان (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق شد (۲۴). بلافاصله پس از تزریق نالوکسان، حیوانات توزین و در یک استوانه شیشه‌ای قرار داده شدند، ارزیابی علائم رفتاری به صورت شمارش تعداد پرش، خارش و مقدار وزنی اسهال در مدت ۳۰ دقیقه به عمل آمد و نتایج حاصله جمع‌آوری شد (۲۵).

۲۰ درصد تعداد پرش بطور معنی‌داری از نظر آماری نسبت به گروه‌های دیگر بیشترین کاهش را داشته است ($p < 0/05$).

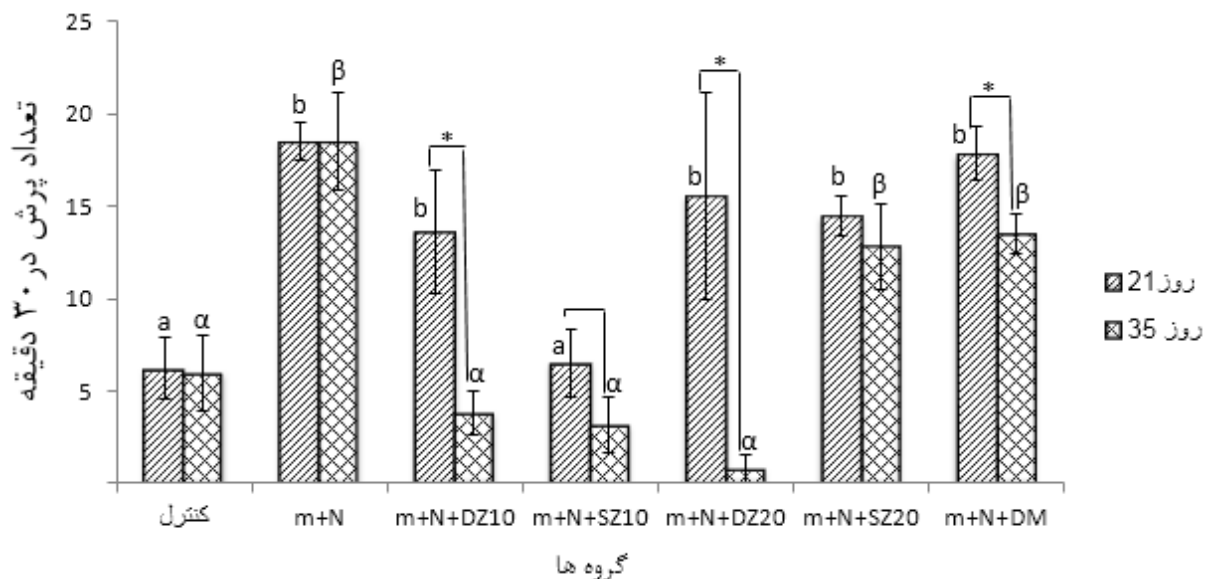
بر اساس یافته‌های نمودار ۳ در پایان روز ۲۱، میانگین میزان وزنی اسهال در مدت ۳۰ دقیقه در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره زنیان ۱۰ و ۲۰ درصد در مقایسه با گروه مورفین کاهش آماری معنی‌داری نشان دادند ($p < 0/05$). در پایان روز ۳۵، میانگین مقدار وزنی اسهال در مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق نالوکسان در گروه مورفین در مقایسه با گروه کنترل افزایش آماری معنی‌داری نشان داد ($p < 0/05$). میانگین مقدار وزنی اسهال در همه گروه‌ها در مقایسه با گروه مورفین کاهش آماری معنی‌داری نشان داد، به طوری که این میانگین در گروه‌های دیگر نسبت به گروه دریافت‌کننده متادون کاهش آماری بیشتری نشان دادند ($p < 0/05$).

بر اساس یافته‌های نمودار ۴، در پایان روز ۲۱، میانگین وزن در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه کنترل اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند. در پایان روز ۳۵، میانگین کاهش وزن در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه مورفین کاهش آماری معنی‌داری نشان دادند. در مقایسه میانگین کاهش وزن در روز ۲۱ با ۳۵، گروه‌های دریافت‌کننده زنیان ۱۰ درصد در روز ۳۵ کاهش آماری معنی‌داری را نسبت به روز ۲۱ نشان داد ($p < 0/05$).

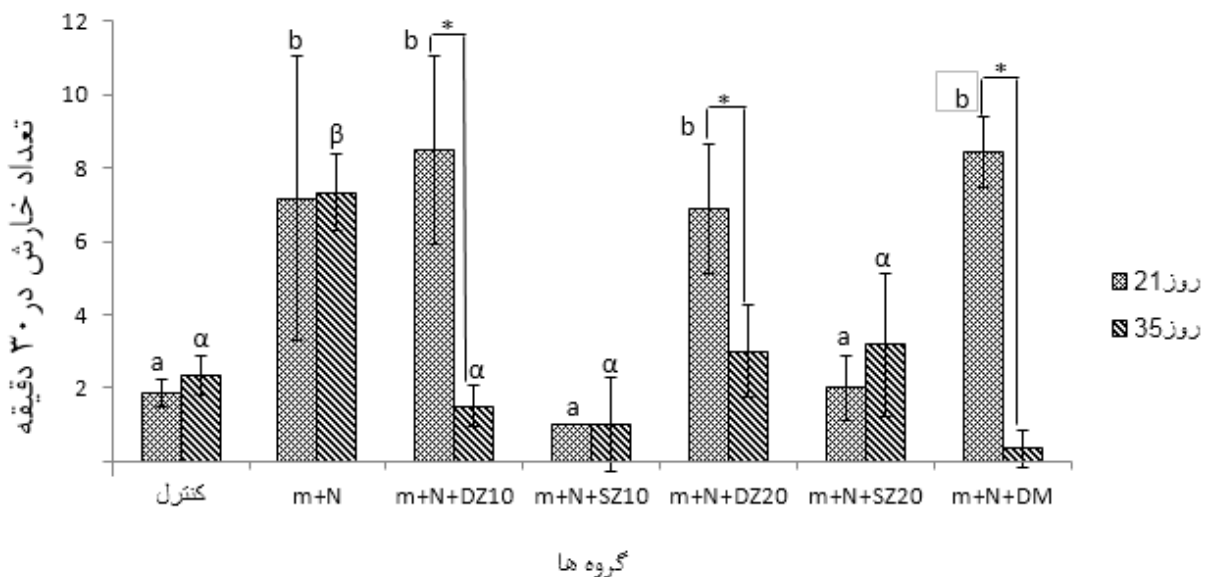
داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری تی زوجی، آنالیز واریانس و تست پست تعقیبی LSD تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

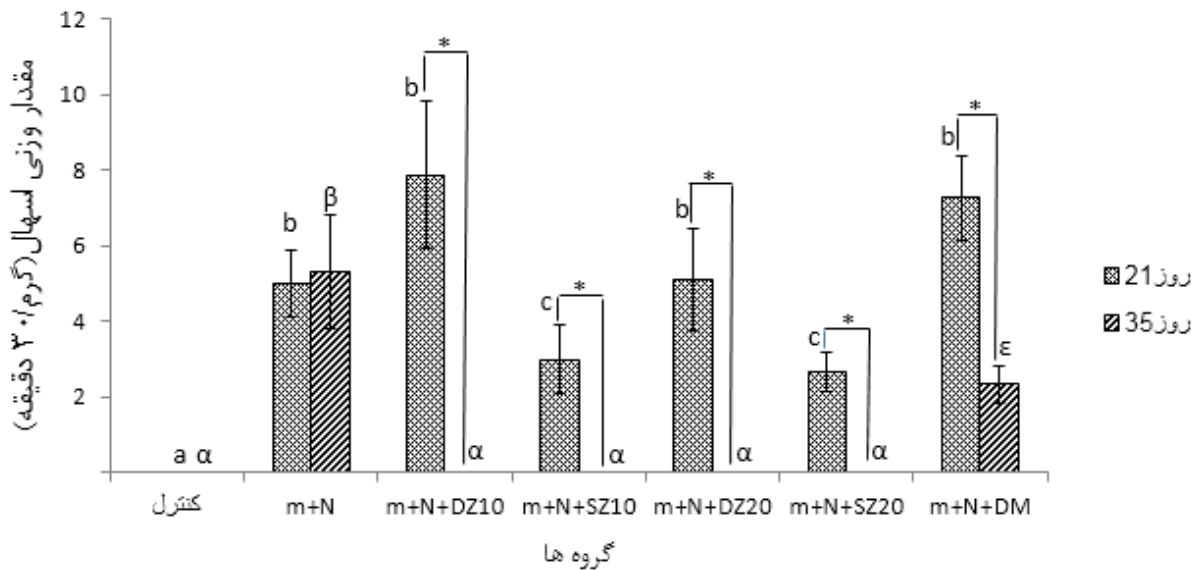
بر اساس یافته‌هایی که در نمودار ۱ آورده شده است، در پایان روز ۲۱، میانگین تعداد پرش در مدت ۳۰ دقیقه در گروه مورفین در مقایسه با گروه کنترل افزایش آماری معنی‌داری نشان داد ($p < 0/05$) و میانگین تعداد پرش در گروه چهارم، دریافت‌کننده عصاره زنیان ۱۰ درصد در مقایسه با گروه مورفین کاهش آماری معنی‌داری نشان داد ($p < 0/05$). میانگین تعداد پرش در گروه ۵ و ۶ و ۷، دریافت‌کننده عصاره زنیان ۲۰ درصد و متادون در مقایسه با گروه مورفین اختلاف آماری معنی‌داری نشان نداد. در پایان روز ۳۵، میانگین تعداد پرش در مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق نالوکسان در گروه مورفین در مقایسه با گروه کنترل افزایش آماری معنی‌داری نشان داد ($p < 0/05$). میانگین تعداد پرش در مدت ۳۰ دقیقه در گروه‌های ۳، ۴ و ۵ به ترتیب دریافت‌کننده عصاره زنیان ۱۰ درصد پس درمان، ۱۰ درصد هم درمان و ۲۰ درصد پس درمان در مقایسه با گروه مورفین کاهش آماری معنی‌داری نشان دادند ($p < 0/05$). در گروه‌های دریافت‌کننده درمان، در گروه پس درمان دریافت‌کننده زنیان



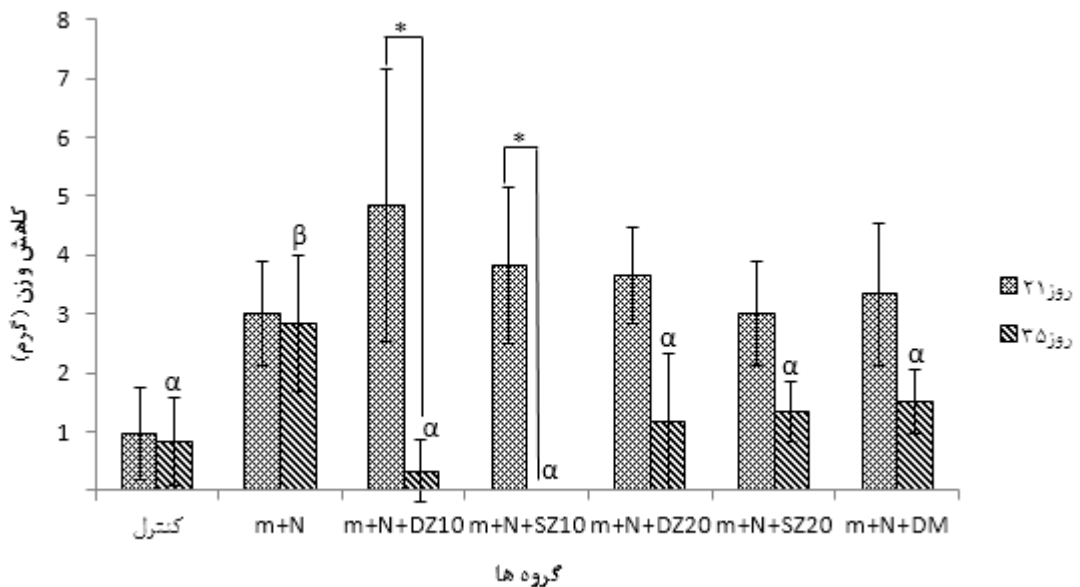
نمودار ۱: مقایسه اثرات غلظت های متفاوت عصاره آبی الکی زنیان و متادون بر روی نشانه پرت، مورفین =m، زنیان ده درصد =Z10، زنیان ۲۰ درصد =Z20، هم درمان =S، پس درمان =D، متادون =M، نالوکسان =N (n=۱۰). عصاره ۱۰ درصد زنیان بطور معنی داری سبب کاهش نشانه پرت شده است (p<۰/۰۵). حروف انگلیسی غیر مشابه (a و b) نشان دهنده معنی داری در روز ۲۱، حروف یونانی غیر مشابه (α و β) نشان دهنده معنی داری در روز ۲۱، خطوط به هم وصل شده نشان دهنده معنی داری روزهای ۲۱ با ۳۵ می باشد.



نمودار ۲: مقایسه اثرات غلظت های متفاوت عصاره آبی الکی زنیان و متادون بر روی نشانه خارش، مورفین =m، زنیان ده درصد =Z10، زنیان ۲۰ درصد =Z20، هم درمان =S، پس درمان =D، متادون =M، نالوکسان =N (n=۱۰). حروف انگلیسی غیر مشابه (a و b) نشان دهنده معنی داری در روز ۲۱، حروف یونانی غیر مشابه (α و β) نشان دهنده معنی داری در روز ۲۱، خطوط به هم وصل شده نشان دهنده معنی داری روزهای ۲۱ با ۳۵ می باشد (p<۰/۰۵).



نمودار ۳: مقایسه اثرات غلظت های متفاوت عصاره آبی الکلی زنیان و متادون بر روی نشانه اسهال، مورفین = m، زنیان ده درصد = Z10، زنیان ۲۰ درصد = Z20، هم درمان = S، پس درمان = D، متادون = M، نالوکسان N (n=۱۰). حروف انگلیسی غیر مشابه (b و a) نشان دهنده معنی داری در روز ۲۱، حروف یونانی غیر مشابه (α و β و ε) نشان دهنده معنی داری در روز ۲۱، خطوط به هم وصل شده نشان دهنده معنی داری روزهای ۲۱ با ۳۵ می باشد (p<۰/۰۵)



نمودار ۴: مقایسه اثرات غلظت های متفاوت عصاره آبی الکلی زنیان و متادون بر روی نشانه کاهش وزن، مورفین = m، زنیان ۱۰ درصد = Z10، زنیان ۲۰ درصد = Z20، هم درمان = S، پس درمان = D، متادون = M، نالوکسان N (n=۱۰). حروف انگلیسی غیر مشابه (b و a) نشان دهنده معنی داری در روز ۲۱، حروف یونانی غیر مشابه (α و β) نشان دهنده معنی داری در روز ۲۱، خطوط به هم وصل شده نشان دهنده معنی داری روزهای ۲۱ با ۳۵ می باشد (p<۰/۰۵)

به وابستگی می شود. علاوه بر مساله وابستگی،

بروز سندرم ترک که با قطع مصرف مواد مخدر

ایجاد می شود، گاهی می تواند سبب بروز خطرات

بحث

مصرف مکرر مواد مخدر سبب تغییراتی

در سیستم عصبی مرکزی می شود که نهایتاً منجر

جبران ناپذیری گردد. اگرچه راه مناسبی برای جلوگیری از ایجاد وابستگی وجود ندارد، درمان بیماران معتاد به علت بروز علائم سندرم ترک هم مشکل شده است. در این راستا درمان‌های شیمیایی مثل استفاده از متادون درمانی، فعلاً مناسب‌ترین راه به نظر می‌رسد، اما متأسفانه بسیاری از بیماران به این روش جواب مناسبی نمی‌دهند. گیاه درمانی به دلیل ارزانی، آثار سوء جانبی کمتر و در دسترس بودن، طب نوین بر آن شده است تا گیاهان دارویی جدیدی را جایگزین داروهای شیمیایی بگرداند. یکی از گیاهانی که در طب سنتی ایران از آن به عنوان عامل ضد درد یاد شده میوه گیاه زنیان است و ماده مؤثر آن اسانسی است که در میوه آن وجود دارد و دارای ترکیب تیمول بوده است. از جمله ترکیب‌های شیمیایی دیگر زنیان پروتئین و چربی است که اسیدهای چرب ضروری از جمله آنهاست. همچنین دارای کاتیون‌های سدیم، پتاسیم، آهن، کلسیم، منیزیم و روی است (۲۶).

در پژوهش حاضر علائم پرش، اسهال و خارش نیم ساعت پس از تزریق نالوکسان در روز ۲۱ گروه مورفین در مقایسه با گروه کنترل افزایش آماری معنی‌داری را نشان داد که دال بر ایجاد مدل اعتیاد و وابستگی به مورفین در موش‌ها شده است. همچنین عصاره زنیان و متادون هر سه علامت پرش، اسهال و خارش را کاهش داده‌اند هر چند که عصاره زنیان در کاهش

علائم پرش و اسهال مؤثرتر از داروی متادون بود، ولی در کاهش علامت خارش داروی متادون مؤثرتر از عصاره زنیان بوده است که با مطالعه‌های مشابه مطابقت داشته است (۲۱). در روز ۲۱ میانگین کاهش وزن در گروه‌های تحت درمان اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد، ولی در روز ۳۵ میانگین کاهش وزن در همه گروه‌ها نسبت به گروه مورفین اختلاف آماری معنی‌داری را نشان دادند، جعفری و همکاران با بررسی اثرات عصاره آبی گیاه زنیان بر علائم سندرم ترک در موش صحرایی نر گزارش دادند که عصاره ۱۰ و ۲۰ درصد زنیان به طور معنی‌داری موجب کاهش نشانه پرش در موش‌ها می‌شود. وی همچنین گزارش نمود که در کاهش اسهال در حیوان، عصاره ۱۰ درصد زنیان بسیار مؤثرتر از متادون بوده است، ولی عصاره ۲۰ درصد تأثیری نداشته است که با مطالعه حاضر مطابقت داشته است، هر چند در مطالعه حاضر عصاره ۲۰ درصد نیز علامت اسهال را کاهش داده است و از متادون مؤثرتر بود. در جلوگیری از کاهش وزن حیوانات عصاره ۱۰ درصد زنیان از نظر آماری کاهش معنی‌داری را نشان داد که با مطالعه حاضر مطابقت دارد (۲۱).

در توجیه این نتایج آورده است که با توجه به اثرات تسکینی و ضد اسپاسم مشخص شده زنیان در پژوهش‌های انجام شده به وسیله جعفری و همکاران، در عمل پرش، سیستم‌های

ملایم‌تر نسبت به نوع فارما کولوژیک است که مشخصاً به خاطر آنتاگونیته کردن سریع گیرنده‌های مورفین با نالوکسان در ترک فارماکولوژیک است. در مورد نوع و اثر قوی‌تر متادون نسبت به عصاره گیاه می‌توان احتمالاً وجود تداخل گیرنده‌های مورفینی با این دارو نسبت به اثرات غیر مستقیم عصاره که از طریق الکلوئیدهای آنتی کولوژیک قابل توجیه باشد. مشخص شده که آنتاگونیته کردن سیستم کولوژیک مرکزی می‌تواند در مهار بروز علائم ترک مؤثر باشد (۲۹).

این مطالعه نشان داد که عصاره زنیان و متادون علامت خارش را کاهش داده، ولی داروی متادون در کاهش علامت خارش، مؤثرتر از عصاره زنیان بوده است که با مطالعه یغمایی و همکاران مطابقت دارد (۲۵).

از آنجا که اثر ضد دردی مورفین ثابت شده است، طبیعی است که استفاده از آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی هم‌چون نالوکسان می‌تواند با بلوک این گیرنده‌ها سبب ایجاد درد شود. در این حالت استفاده از گیاهی مثل زنیان که بنا به تحقیقات قبلی ویژگی‌های ضد دردی آن اثبات شده است، می‌تواند توجیه‌گر کاهش چشمگیر علائم سندرم ترک باشد. با توجه به این که مصرف مورفین اثرات ساداتیو و سرخوشی‌آور به دنبال دارد و برعکس مصرف نالوکسان حالت بی‌قراری و نا آرامی ایجاد

کولوژیک و گابا و کلسیم دخالت دارند که سیستم کولوژیک سبب افزایش پرش و سیستم گابا سبب کاهش آن می‌شوند. در جریان اسهال القا شده به وسیله نالوکسان سیستم کولوژیک و آلفا-۲-آدرنرژیک نقش مثبت دارند. با به کار بردن داروهای آگونیست و آنتاگونیست، سیستم‌های فوق‌علائم را کاهش یا افزایش می‌دهد. ممکن است هر کدام از این سیستم‌ها در جریان گیاه درمانی با زنیان فعال شود و علائم ترک را کاهش دهند (۲۱).

در مطالعه حاضر عصاره زنیان و متادون علامت اسهال را کاهش داد، هر چند عصاره زنیان در کاهش علامت اسهال مؤثرتر از داروی متادون بود. خلیلی و همکاران با بررسی اثر داتوره بر سندرم ترک مورفین در موش صحرایی نر گزارش کردند که عصاره گیاه داتوره در دوز بالاتر از ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری توانسته علائم ترک مورفین را کاهش دهد و بروز اسهال در گروه‌های داتوره و متادون نسبت به گروه کنترل به مقدار قابل توجهی کاهش یافته است، که نتایج این مطالعه با گزارش فوق‌هم‌سو می‌باشد.

با توجه به این که الکالوئیدها جزء اصلی این گیاه هستند می‌توان تحلیل نمود که اثر این الکالوئیدها در تخفیف علائم سندرم ترک با دوز بالاتری نسبت به سایر علائم ظهور می‌کند. اولین نکته در علائم ترک فیزیولوژیک بروز ضعیف‌تر و

می‌کند و با توجه به نقش تسکینی و ضد دردی زنیان باز هم می‌توان کاهش علائم سندرم ترک از جمله بی‌قراری و خارش را قابل توجیه دانست (۲۵). در مطالعه دیگری حق پرست و همکاران با بررسی اثر عصاره دم کرده پوست قرمز پسته بر بروز علائم سندروم ترک مورفین در موش صحرایی نر بیان کردند که عصاره این گیاه، علائم ترک را به صورت وابسته به دوز کاهش می‌دهد. شواهدی وجود دارد که این گیاه دارای بیش از ۸۵ درصد ترکیب‌های پینینی است، لذا اثرات عصاره آن می‌تواند ناشی از وجود فلاونوئیدهای آن باشد. مطالعه‌های پیشین اثرات کولیزژیکی این ترکیب‌ها را به اثبات رسانده‌اند، لذا مکانیسم احتمالی اثرات کاهش دهندگی علائم سندرم ترک مورفین این گیاه می‌تواند مربوط به فعالیت کولیزژیکی آن در مدار نورونی پاداشی مربوط به مواد افیونی هسته اکومبنس باشد (۲۸).

سرکاکی و همکاران با بررسی اثر افشره گریپ فروت بر علائم وابستگی به مورفین در موش صحرایی نر گزارش دادند که علائم لرزش و دفع مدفوع در گروه‌های تحت درمان با عصاره، از نظر آماری به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است که نشان دهنده اثرات مشابه گریپ فروت با زنیان می‌باشد. افشره گریپ فروت دارای اسید اسکوربیک فراوان و دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی است و می‌تواند میزان متابولیت دوپامینی را در هسته اکومبنس،

که با مصرف مورفین بالا می‌رود، کاهش دهد. تحقیقات نشان می‌دهد که اسید اسکوربیک تحمل و وابستگی به مورفین را در جوندگان و انسان کاهش می‌دهد. تحمل مورفین نتیجه افزایش اکسیداسیون اسید اسکوربیک در ناحیه لیمبیک مغز پیشین مغز است. در طی اعتیاد و وابستگی به مورفین فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک مغز افزایش می‌یابد. اسید اسکوربیک یک آنتی‌اکسیدان است که از نورون‌های گلوتامینرژیک آزاد گشته و فعالیت سیناپسی نورون‌های دوپامینرژیک در نواحی مغزی که در روند ایجاد اعتیاد درگیر می‌شوند، را تنظیم می‌کند به طوری که تجویز آن نیم ساعت قبل از خودتجویزی مورفین موجب کاهش معنی‌دار در تعداد دفعات خودتجویزی مورفین در موش صحرایی می‌گردد (۴۹).

اگرچه مکانیسم دقیق افشره گریپ فروت در جلوگیری از وابستگی به مورفین ناشناخته است، اما احتمال دارد که با اثر آنتی‌اکسیدانی و از طریق تأثیر بر نواحی مغزی که در ایجاد وابستگی به اوپیاتها (مورفین) مانند VTA و هسته اکومبنس دخیل هستند، از افزایش رهایی دوپامین در هنگام مصرف مورفین جلوگیری کند که این امر موجب پیشگیری از وابستگی به مورفین می‌شود (۴۹).

کراچیان و همکاران با بررسی اثر عصاره جوی دوسر، علف چای و اسطوخودوس بر

ترک را با تأثیر بر مکانیسم درد، کاهش دهد، ولی نیاز به تحقیقات بیشتر دارد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان نامه دانشجویی کارشناسی ارشد علوم تشریحی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج می‌باشد، که با حمایت مالی این دانشگاه انجام شد.

کاهش علایم ترک مورفین در موش صحرایی مشاهده کردند که عصاره الکلی این گیاهان سبب کاهش معنی دار علایم سندرم ترک شد، که این کاهش در علایم در گروه‌های هم درمان بیشتر بوده است، ولی در مطالعه حاضر علامت پرش در گروه پس درمان و علایم اسهال و خارش در گروه‌های پس درمان و هم درمان کاهش یافته است. گیاه جوی دوسر، علف چای، گل ساعتی و اسطوخودوس دارای خواص ضد اضطرابی و آرام‌بخشی هستند و هم‌چنین اثر شبیه بنزودیازپین مربوط به فلانوئید دارند که با اثر بر روی یکی از گیرنده‌های گابا باعث مهار سیناپس می‌شود و با کاهش معنی دار فعالیت سیستم عصبی مرکزی در کاهش درد و اضطراب مؤثر است (۳۱). توصیه می‌گردد مطالعه‌های بیشتری برای شناخت مکانیسم کاهش علایم سندرم ترک اعتیاد و بررسی خواص فارماکوکینیتیک عصاره زنیان صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد عصاره زنیان در غلظت ۱۰ در صد می‌تواند همانند متادون علایم رفتاری ترک اعتیاد در حیوان را کاهش دهد. عصاره زنیان دارای ترکیب‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله تیمول است که احتمالاً می‌تواند جایگزین متادون در ترک اعتیاد شده و از طرفی علایم رنج آور

REFERENCES

1. Wise RA. Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annual Review of Neuroscience* 1996;19: 319-40.
2. Shi J ,Huili Lxu Y , Wang F , Huang W, HU G. Sequence variations in the mu-opioid receptor gene (opr1) associated with human addiction to heroin human. *Hum Mutat.* 2002; 497:1-6.
3. Harris GC, Aston-Jones G. involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature* 1994; 371 (6493): 1-7.
4. Higgins GA , Nguyen P, Sellers EM. The NMDA antagonist dizocilpine (MK801) attenuates motivational as well as somatic aspects of Naloxone precipitated opioid withdrawal. *Life Sci* 1992; 50(21):167-72.
5. Kelley AE, berridge wards KC. The neuroscience of natural rewards relevance to addictive drugs. *Journal of Neuroscience* 2002; 22: 3306 _11.
6. Berke JD ,Hymen SE. Addiction dopamine molecular mechanisms of memory. *Neuron* 2002; 25: 515 _32.
7. Zarrin dast MR. Addiction and Chemical carriers. *Cognitive Science News* 1378; 2: 2-10.
8. Spangle R , Wells F. The dopamine hypothesis of reward past and current status. *Trends Neurosci* 1999; 22: 521-7.
9. Sepulveda J, Oliva P, Contreras E. Neurochemical change of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in the nucleus accumbens of rats after chronic administration of morphine. *Eur J Pharmacol* 2004; 483(2-3): 249-58.
10. freirmuth M. Jean-claude plasse. determination of morphine and codeine in plasma by HPLC following solide phase extraction. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1997; 15: 759-64.
11. Zarrindast MR, Eidi A, Oryan SH. Effectes of histamine and opioid system on memory retention of passive avoidance learning in rats. *European Journal of Pharmacology* 2002; 452: 193-7.
12. Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003; 349(10): 975-86.
13. Michels II, Stover H, Gerlach R. Substitution treatment for opioid addicts in Germany. *Harm Reduct J* 2007; 4: 5.
14. Hossein Zadeh H, Ramezani M, Afarin Z. Effects of Basil plant extracts on morphine withdrawal syndrome in rats. *Journal of Medicinal Plants* 1390; 11 (1): 227-38.
15. Krachyan N, Alaei Hojjattollah Qa'ravi, Naini M, Pilehvarian AA, moghimi A. Effects of alcoholic extract of *Avena sativa*, *Hypericum perforatum*, *Passiflora incarnata* and *Lavandula officinalis* on symptoms of morphine withdrawal syndrome in rats. *Physiology and Pharmacology Vol* 2007; 10 : 313-22.
16. Eriat L. Naloxane: acute opioid withdrawal syndrome or side effects. *Anesth Analg* 1998; 87(5): 1214.

17. Nagulakshmis S, Shankaracharya NB, Naik JP, Rao LJM. Studies on chemical and technological aspect of Ajowan aspects (*trachyspermum ammi*). *J Food Sci Techol Mysore* 2000; 39: 277-81.
18. Kvishnamoorth V, Mada lagevio MB. *Trachyspermum ammi* essential crop for north Karnataka. *J Medic Aromatic Plant Sci* 1999; 4: 996-8.
19. Agrewala JN. Effect of feeding *carum copticum* seeds on serum lipids, high density lipoproteins and serum cholestrol. *Indian J Med Res* 1986; 6(83): 63-5.
20. Zotti M, Colaianna M, Gorazia Morgese M, Tucci P, Schiavone S, arato P, et al. Carvacrol: from ancient flavoring to neuromodulatory agent. *Molecule* 2013; 18: 6161-72.
21. Jafari H, Shahidi M, Miri R, Gharabaghi R, yadegai S. Effects of aqueous extract of *carum copticum* on the withdrawal syndrome in rats. *Journal of Medicinal Plants* 1383; 3 (12): 15-9.
22. Jaffari H, Gheibi N, Abbsai E, Miri SR, Khalili M, Shahidi M, Yadegari SR, et al. Effects of *trachyspermum copticum* I microinjection in nucleus reticularis paragigantocellularis on morphine's withdrawal syndrome sings. *Journal - Iran's Medicinal and Aromatic Plants Research* 1385; 22(1): 11-6.
23. Terry E, ROBINSON AND BRYAN KOLB. Morphine alters the structure of neurons in the nucleus accumbens and neocortex of rats. *Synapse* 1999; 33: 160 –2.
24. Mahmoudian A, Broshki M T, Maleki zadeh F. Some effects of Morphine addiction in male rats on The first generation offspring of these. *Journal of Medical Science* 1385; 9(1): 13-18.
25. Ismaeili MH, honarvaran F, Kesmati M, Jahani Hashemi H, Jafari H, Abbasi E. Effect of Chamomile extract on morphine withdrawal in mice. *Journal of Qazvin University of Medical Sciences* 1386; 11(2): 13-18.
26. Mir Haidar H. *Plant sciences*, 5st ed. Tehran: Islamic Culture Publishing Office; 1373; 5(1): 25-30.
27. Sarkaki AR. Khalil Saadi M, Badawi M. Gharib. Preventive effect of *Citrus Paradisi Macf* on the symptoms of morphine dependence in male rats. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 1387; 10(1): 16 -20.
28. Haghparast A, Ghanbar-Nezhad M, Mohammadi M. Effect of infusion extract prepared from red nutshell of Pistachio on morphine withdrawal syndrome in rat. *Journal Tabib Shargh* 1385; 8(1): 1-8.
29. Khalili M, Naseri M, Naderi A, Atyayi M. The effect of oral administration of the seeds *Datura* on quantities of withdrawal behavior in rats. *Scientific Journal of Shahed University* 1387; 16(79): 25-32.
30. Haghirosadat BF, Vahidi AR, Musavi Zadeh M, kalantar M, bernard F. Chemical Assessment of Active Ingredients and Anti-oxidant Effects of *Trachyspermum Copticum's* Seeds harvested in Yazd Province. *J Rafsanjan Univ Med Scie* 2012; 11(3): 197-206.
31. Krachyan N, Alaei H, Naini M, Pilehvarian AA, moghimi A. Effects of alcoholic extract of *Avena sativa*, *Hypericum perforatum*, *Passiflora incarnata* and *Lavandula officinalis* on symptoms of morphine withdrawal syndrome in rats. *Physiology and Pharmacology* 2007; 10 (2): 313-22.

The effect of Hydro-Alcoholic Extract of Carum Copticum on Withdrawal Syndrome in Adult Rats Addicted to Morphine

Honarvar A¹, Delaviz H¹, Jafari M¹, Roozbehi A^{2*}

¹Cellular and molecular research center, Yasuj University of Medical Sciences, ²Medicinal Plants Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

Received: 26 Jul 2015

Accepted: 14 Dec 2015

Abstract

Background & aim: Long-term use of opioid creates tolerance, physical and psychological dependence. Discontinuation of the drug, creating a shortage of endogenous opioids and withdrawal syndrome emerges. Addiction treatment in traditional medicine using of herbs such as Carum copticum which has many therapeutic effects. The purpose of this study was to evaluate the effects of hydro-alcoholic extract of Carum copticum on withdrawal syndrome in adult rats addicted to morphine.

Methods: In this study 70 male Wistar rats divided into seven groups of 10. Six groups were addicted by injection of morphine sulfate (the first 5 days 10 mg/kg, the second 5 days 15 mg/kg and on the day from 11 to 21, 20 mg/kg) subcutaneously. Groups three, four and five were fed 10%, 20% of Carum copticum extract and methadone (mg/kg 5) after addiction of animals. Groups six and seven were given 10% and 20% of Carum copticum extract from the beginning to the end of period orally. Group one (control) and Group two (morphine) were fed daily 0.5 mL of saline orally to the end of the period (day 21 to 35). Data collected from body weight, jumping, itching and diarrhea of animals were analyzed by SPSS software, using Unpaired T test, ANOVA and LSD as post-hoc statistical tests.

Results: Comparing the mean of weight loose of the animals in different treatment groups on day 21 with 35 showed statistical significant reduction in the group that received extract of Carum copticum 10%. On the day 21, itching and jumping, in the group that received extract of Carum copticum 10%, and the diarrhea, in the group that received the extract of Carum copticum 20% compared with the control group showed a significant decrease ($P<0.05$). On day 35, Jumping and diarrhea in the groups received the extract of Carum copticum 10 and 20 percent compared with the control group showed a significant decrease ($P<0.05$).

Conclusion: According to the results, hydro-alcoholic extract of carum copticum at concentration of 10 and 20% are effective in reducing withdrawal syndrome of morphine as like as methadone. With more comprehensive and broader researches It may be utilize of this extract as an alternative to methadone used in addiction treatment to reduce symptoms of opiate withdrawal.

Key words: Withdrawal syndrome, Carum copticum, morphine, methadone, Addiction

*Corresponding author: Roozbehi A, Medicinal Plants Research Center, Yasuj University of medical sciences, Yasuj, Iran

Email: amroozbehi@gmail.com

Please cite this article as follows:

Honarvar A, Delaviz H, Jafari M, Roozbehi A. The effect of Hydro-Alcoholic Extract of Carum Copticum on Withdrawal Syndrome in Adult Rats Addicted to Morphine. Armaghane-danesh 2016; 20 (11): 996-1010.