

تاثیر گیاهان دارویی در درمان اعتیاد به مورفین؛ مروری بر مطالعات آزمایشگاهی

فاطمه طالبی کیاسری¹، حسین میلادی گرجی^{2*}

¹دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، کمیته تحقیقات دانشجویی، سمنان، ایران

²دانشگاه علوم پزشکی سمنان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، سمنان، ایران

*نویسنده مسئول: سمنان، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی

پست الکترونیک: miladi331@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: اعتیاد، یک بیماری مزمن و عود کننده است که پدیده عود، مهم ترین چالش در درمان آن می باشد. تجربیات اخیر نشان داده است، داروهای صنعتی با تمام کارایی خود عوارض جانبی ناگوار و نامطلوبی به همراه دارند و درمان های موجود اثر بخشی کمی در درمان اعتیاد دارند. از طرفی، گیاهان دارویی دارای مواد موثره طبیعی می باشند که می توانند با هزینه و عوارض جانبی کم تر در درمان مراحل مختلف اعتیاد موثر باشند. از آن جایی که مطالعات آزمایشگاهی پایه و اساسی برای مطالعات انسانی است، لذا هدف از این مطالعه، مروری بر تاثیر گیاهان دارویی در درمان اعتیاد به مورفین در حیوانات آزمایشگاهی می باشد.

مواد و روش کار: در این مقاله مروری همه ی مقالات اصیل مرتبط با موضوع تحقیق و همچنین مقالاتی که تا کنون در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان در مجلات معتبر به چاپ رسیده است مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. **یافته ها:** تا کنون مطالعات علمی بسیار اندکی در زمینه تاثیر گیاهان دارویی در کاهش علائم سندرم ترک در انسان انجام شده است. نتایج این مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که گیاهان دارویی می توانند بر روی اعمال بیوشیمیایی بدن اثر نموده و روان، رفتار، هیجانات و سایر مشکلات معتادان را تحت تاثیر قرار داده و در کاهش علائم سندرم ترک و در نتیجه درمان اعتیاد موثر باشند **نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که گیاهان دارویی می توانند در کنترل محرومیت، کاهش تکوین وابستگی و احتمالاً در سم زدایی در موش موثر باشند.

واژه های کلیدی: اعتیاد، گیاهان دارویی، مورفین

مقدمه

شده در مغز، بر هم کنش بین داروهای اپیویدی و شکل پذیری سیناپسی در نواحی مختلف مغز پدیده عود را ایجاد می کند و سبب می شود افراد معتاد سال ها بعد از قطع مصرف، آسیب پذیر بمانند [3]. بنابراین اعتیاد، یک بیماری مزمن عود کننده است [4, 5] که پدیده عود، مهم ترین چالش در درمان آن می باشد [6]. فرد معتاد در صورت عدم مصرف مورفین، به سندرم قطع آن مبتلا می شود. که از جمله نشانه های این سندرم می توان به نشانه های جسمانی مانند حالت تهوع و استفراغ، دردهای مفصلی و عضلانی، اشک ریزش، تعریق، گشاد شدن مردمک، اسهال، تب و لرز، کاهش اشتها، تاکی کاردی، درد شکم، سیخ شدن مو و نشانه های روانی از قبیل درد، بی خوابی، تحریک پذیری، اضطراب، استرس، افسردگی

اعتیاد به اپیوئید ها از جمله مورفین، یکی از بزرگترین دغدغه های سیستم بهداشت و سلامت است [1] که با مبتلا کردن انسانهای زیادی، هزینه اقتصادی سنگینی بر جامعه تحمیل می نماید. در این میان مصرف مورفین و سایر ترکیبات شبه مورفینی، به طور فزاینده ای در سطح جوامع انسانی رو به گسترش است. از این رو درمان قطعی و صحیح آن باید مورد توجه قرار گیرد [2]. مصرف مداوم داروهای مخدر از جمله مورفین، با برانگیختن مکانیسم های سازشی، تغییرات کوتاه مدت و نیز ماندگار در عملکرد نورون ها و شبکه های عصبی حساس به اپیوئیدها ایجاد می کند و بر مکانیسم شکل پذیری سیناپسی ساختار عصبی اثر دارد. تغییرات ماندگار ایجاد

به عمل آمده هیچ مقاله علمی در جامعه انسانی معتاد منتشر نگردید لذا سعی گردید اکثر مقالاتی که در مدل آزمایشگاهی انتشار یافته است مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد.

یافته ها

زنیان با نام علمی *Trachyspermum Copticum* L گیاهی است یک ساله و علفی که در نواحی شرق هند، ایران و مصر می روید. زنیان دارای اثرات ضد اسپاسمی و تسکین دهنده اسپاسم است [11]. طبق پژوهشی که در سال 83 به منظور بررسی عصاره آبی میوه این گیاه، در درمان وابستگی به مورفین در موش های صحرایی نر صورت گرفت، عصاره آبی زنیان با غلظت ده درصد در نشانه پرش، اسهال و جلوگیری از کاهش وزن همانند متادون در کاهش علائم سندرم ترک اثربخش بوده است [12]. مطالعه ای دیگر، که به منظور تعیین اثرات تزریق عصاره گیاه زنیان، در هسته مشبک پاراژینگانوسلولاریس بر روی علائم ناشی از سندرم قطع مورفین در موش های صحرایی نر معتاد انجام شد، یک کاهش وابسته به دوز را (کاهش بیشتر در غلظت کم تر) در بیشتر علائم کیفی سندرم ترک نشان داد [10].

گیاه *Melissa Officinalis* که در نقاط مختلف ایران می روید [11] دارای خواص ضد دردی، ضد اضطرابی و آرام بخشی، ضد تشنجی و خواب آوری می باشد [13]. طبق مطالعه ای که به منظور بررسی اثر عصاره آبی جوشانده سرشاخه های *بادرنجبویه* با دوزهای مختلف، بر علائم ناشی از قطع مورفین در موش های سوری نر انجام گردیده است، عصاره گیاه *بادرنجبویه* به صورت وابسته به دوز و با دوزهای 10 و 25 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم، 30 دقیقه قبل از تزریق نالوکسان بر تعداد پرش ها و دفع مدفوع حیوان در مقایسه با گروه کنترل تاثیر معنی داری داشته و سبب کاهش تعداد پرش ها و وزن مدفوع دفعی شده است [14].

سکبینه *Ferula Persica* L گیاه دیگری است که در منطقه شهمیرزاد سمنان به طور گسترده می روید و کاربرد غذایی و طب سنتی فراوانی دارد [11]. دارای اثرات مختلفی بر سیستم عصبی شامل فعالیت های ضد گرفتگی عضلانی، ضد تشنجی، ضد دردی و ضد اسپاسمی بر روی

اشاره کرد [7]. کاهش علائم فیزیکی و سایکولوژیک (اضطراب و افسردگی) این سندرم تاثیر به سزایی در جلوگیری از پدیده عود و ترک اعتیاد به مورفین دارد [8,9]. تجربه چند دهه اخیر نشان داده است، دارو های صنعتی که برای ترک اعتیاد به مورفین به کار گرفته می شوند، با تمام کارایی خود عوارض جانبی ناگوار و نامطلوبی به همراه دارند و درمان های موجود اثر بخشی کمی دارند [2]. از طرفی، گیاهان دارویی دارای مواد موثر طبیعی می باشند که می توانند با هزینه و عوارض جانبی کم تر نسبت به داروهای صنعتی، بر روی اعمال بیوشیمیایی بدن اثر نموده و روان، رفتار، هیجانات و سایر مشکلات معتادان را تحت قرار داده و در کاهش علائم سندرم ترک و در نتیجه درمان اعتیاد موثر باشند [5, 8]. طبق جستجوهای انجام شده، تا به حال مطالعات علمی بسیار اندکی در زمینه تاثیر گیاهان دارویی در کاهش علائم سندرم ترک در انسان انجام شده است. از آن جایی که یافتن ترکیب گیاهان دارویی مناسب به همراه دوز موثر آن ها برای کاهش علائم سندرم قطع مورفین در موش های آزمایشگاهی که شامل کاهش وزن، لرزش بدن، اسهال، تحریک پذیری، دندان ساییدن، لیسیدن آلت تناسلی، افتادگی پلک و بی قراری می باشد [10]، می تواند اساسی برای مطالعات انسانی و کمک به ترک اعتیاد به مورفین باشد، هدف از این مطالعه مروری بر تاثیر گیاهان دارویی در درمان اعتیاد به مورفین در موش های آزمایشگاهی است.

روش کار

در این مقاله مروری، با بررسی کلید واژه های *Plants*، *Morphine withdrawal* و معادل های آنها در *MeSH* در پایگاه اطلاعات *SID*، *Pubmed*، *Google Scholar*، مقالات مورد نظر به دست آمدند. معیار ورود مقالات به مطالعه همه ی مقالات اصیل مرتبط با موضوع تحقیق بدون محدودیت در سال انتشار لحاظ گردید. سپس با بررسی این مقالات و نیز مقالاتی که تا کنون در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان در رابطه با کاربرد گیاهان دارویی در کاهش علائم ناشی از قطع مورفین در موش مورد آزمایش و در مجلات معتبر به چاپ رسیده است مورد بررسی قرار گرفتند. در مطالعات

مرزه *Satureja Hortensis L* علفی از خانواده نعنائیان است که از جمله ویژگی های آن میتوان به خواص ضد دردی و ضد اسپاسمی اشاره نمود [22, 23].

نعناع *Mentha Piperita* گیاهی است معطر که ضد درد، ضد تشنج و آرام کننده اعصاب می باشد [24]. در مطالعه ی دکتر وفایی و همکاران، اثرات عصاره آبی ریشه سنبل الطیب، بخش های هوایی مرزه و عصاره هیدروالکلی بخش های هوایی نعناع بر علائم ناشی از قطع مورفین در موش سوری نر، بررسی گردید. طبق نتایج این مطالعه، عصاره سنبل الطیب با دوز 25 میلی گرم، مرزه با دوز 200 میلی گرم و نعناع با دوزهای 50، 100، 200 و 500 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، به طور معنا داری سبب کاهش تعداد پرش ناشی از تزریق نالوکسان گردید و به همین ترتیب سنبل الطیب در دوز 5 و 100 میلی گرم، مرزه در دوزهای 25، 50، 100 و 200 و نعناع در دوزهای 50، 100، 200 و 500 سبب کاهش معنی داری در دفع مدفوع ناشی از تزریق نالوکسان شدند [25].

خرغه *Portulaca Oleracea L* گیاهی است علفی و گوشتی که دارای خواص آنتی اسپاسمودیک و شل کننده عضلانی می باشد [11]. در مطالعه ای از دکتر میلادی و همکاران اثر عصاره آبی تخم گیاه خرغه بر علائم ناشی از قطع مورفین در موش سوری نر بررسی گشت. طبق نتایج حاصل از این مطالعه، عصاره تخم خرغه در دوز 25، 50 و 75 میلی گرم سبب کاهش معنی داری در تعداد پرش ها، 30 دقیقه قبل از تزریق نالوکسان گردید و به همین ترتیب در دوز 25 میلی گرم، به طور معنی داری سبب کاهش دفع مدفوع گشت [26].

عصاره تازه خربزه انباری *Benincasa Hispida* در بیماری های عصبی از جمله تشنج اثرات مفیدی دارد و طبق مطالعات انجام شده، دارای فعالیت ضد دردی در حیوانات آزمایشگاهی می باشد [27]. طبق مطالعه ی انجام شده در سال 2000، تجویز خوراکی عصاره تازه خربزه به طور معنی داری سبب کاهش تعداد پرش و میزان دفع مدفوع در موش های وابسته به مورفین گشت [28].

فوفل *Areca Catechu*؛ در مطالعه ی *Kumarnsit* و همکاران، اثر دی کلرومتان استخراج شده از گیاه فوفل، بر

انقباض ایلئوم است [15]. طبق مطالعه ی انجام شده در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، عصاره هیدروالکلی بخش های هوایی گیاه سکبینه، در دوزهای 50، 100 و 200 به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، تعداد پرش ناشی از تزریق نالوکسان در موش سوری در مقایسه با گروه شاهد کاهش نداد اما سبب کاهش دفع مدفوع در حیوان گردید [16].

جوی دو سر *Avena Sativa* مقوی اعصاب و آرام بخش می باشد و در طب سنتی برای بی خوابی و اضطراب به کار می رود [8].

اسطوخودوس *Lavandula Officinalis* دارای اثرات ضد اسپاسمی، آرام بخشی، ضد افسردگی، خواب آوری و ضد تشنجی می باشد [11, 17].

علف چای *Hypericum Perforatum* گیاهی است مسکن اعصاب و آرام بخش، دارای اثرات ضد تشنجی و ضد دردیکه بخش مورد استفاده ی آن سرشاخه هایش می باشد [18].

گل ساعتی *Passiflora Incarnate* گیاهی است، دارای خواص ضد تشنجی و ضد اضطرابی [11, 19]. در مطالعه ی خانم کراچیان و همکاران، اثر عصاره الکلی مخلوط چهار گیاه جوی دو سر، اسطوخودوس، علف چای و گل ساعتی (هرکدام 25%) در کاهش علائم سندروم قطع مورفین در موش صحرایی نر ارزیابی شده است. طی این مطالعه، در هر دو گروه هم درمانی (تجویز عصاره حین تجویز روزانه مورفین برای اثر مهاری عصاره بر تکوین وابستگی فیزیکی) و پس درمانی (تجویز عصاره بعد از ایجاد وابستگی) با مخلوط عصاره علائم سندرم قطع به صورت رفتار بلند شدن روی دو پا، کشیدن بدن، پریدن، لرزش پنجه، پلک زدن و افتادن پلک در دوره ای 30 دقیقه ای مورد آزمایش قرار گرفت. یافته های این آزمایش کاهش معناداری را در بیشتر علائم، بین گروه کنترل و هر دو گروه هم درمانی و پس درمانی نشان می دهد که این کاهش در گروه هم درمانی مشهودتر بود [8].

سنبل الطیب *Valeriana Officinalis* یا علف گربه حاوی ریشه ای آرامبخش، ضد تشنج، ضد اضطراب، ضد درد و خواب آور در انسان و حیوانات آزمایشگاهی است [20, 21].

کلاله گل زعفران *Crocus Sativus* به خاطر رنگ طلایی و طعم خوش، گیاه پرکاربرد است که دارای خواص ضد اضطرابی و ضد افسردگی است [36]. در مطالعه ی حسین زاده و جهانیان نشان داده شد که عصاره آبی و الکلی زعفران به صورت وابسته به دوز و معنی داری سبب کاهش تعداد پرش در موش های وابسته به مورفین گشت [37]. بوزیدان *Withania Somnifera* در کشورهای شرقی، آفریقا و هند به طور گسترده ای برای درمان بیماری ها، از جمله بیماری های عصبی استفاده می شود [38]. طبق مطالعه ای در سال 2009، تجویز این گیاه به صورت هم درمانی با مورفین در رت های نر، به طور معنی داری سبب کاهش علائم ناشی از قطع مورفین گشت [39].

گیاه جدوار *Delphinium Denudatum* دارای خاصیت ضد تشنجی در رت هاست [40] و دارای طیف وسیعی از فعالیت های ضد استرسی در قبال فاکتور های استرس زای مختلف است [41]. در مطالعه ای اثر عصاره متانولی جدوار بر جلوگیری از علائم سندرم قطع مورفین در موش، در سه گروه هم درمانی، پس درمانی و پیش درمانی با مورفین مورد بررسی قرار گرفت. طبق نتایج این مطالعه، عصاره گیاه جدوار در هر سه گروه، علایم ناشی از قطع مورفین را به طور معنی داری کاهش داد. بیشترین تاثیر عصاره بر کاهش علایم به ترتیب در گروه های پس درمانی با دوز 700 mg/kg، هم درمانی با دوز 700 mg/kg و پیش درمانی با دوز 350 mg/kg مشاهده شد [42].

جینسینگ *Ginseng* در مطالعه ای در سال 2011 که بر روی رت های نر صورت گرفت، به مدت 5 روز، 30 دقیقه قبل از تزریق مورفین عصاره گیاه جینسینگ وحشی را با دوزهای 50، 100 و 200 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به رت تزریق کردند. 72 ساعت بعد از آخرین تزریق مورفین رفتارهای اضطراب و افسردگی به ترتیب درماز بعلاوه ای شکل مرتفع و در تست شنای اجباری (FST) اندازه گیری شدند. همزمان تغییرات میزان CRF و NPY با آنالیز واکنش های ایمنولوژیکی آن ها در هیپوتالاموس بررسی گشت. طبق نتایج بدست آمده، تزریق عصاره جینسینگ وحشی به طور

علایم ترک ناگهانی مورفین، ناشی از تزریق نالوکسان، در موش نر بررسی گردید. طبق نتایج حاصل از این مطالعه، تزریق داخل صفاقی دی کلرومتان در دوز 125 mg/kg و 175 به صورت معنی دار و وابسته به دوز شروع پرش ها را به تاخیر انداخته و به صورت غیر وابسته به دوز و معنی دار، تعداد پرش، میزان دفع مدفوع و ادرار را در دوره ی ترک کاهش داده است [29].

شقایی وحشی *Papaver Rhoeas L* در درمان طیف وسیعی از بیماری ها از جمله التهاب، اسهال، اختلالات خواب، کاهش درد و به عنوان مسکن و آرام بخش استفاده می شود [11]. در مطالعه ای عصاره ی هیدروالکلی شقایق بر بیان و پیشرفت وابستگی به مورفین در موش بررسی گردید. تزریق این عصاره 30 دقیقه قبل از تزریق نالوکسان و در دوزهای 25، 50، 100 mg/kg، به صورت معنی دار و وابسته به دوز سبب کاهش تعداد پرش و میزان اسهال گردید. این در حالی است که تزریق عصاره 30 دقیقه قبل از تزریق مورفین و در دوزهای ذکر شده به صورت معنی دار و وابسته به دوز سبب افزایش تعداد پرش و کاهش میزان اسهال شده است [30].

رزماري *Rosmarinus Officianalis* گیاهی است که در بسیاری از نقاط جهان دارای مصارف خانگی است و خاصیت آنتی اسپاسمودیک دارد [31]. در مطالعه ای که در سال 2003 انجام شد، تزریق داخل صفاقی عصاره آبی رزماري در غلظت 1/68 gr/kg و 2/4 و عصاره ی الکلی آن در غلظت 0/96 gr/kg سبب کاهش تعداد پرش ها در موشهای وابسته به مورفین گردید [32].

گل راعی *Hypericum Perforatum* در بین تعداد زیادی از مردم به خصوص در اروپا به عنوان داروی خانگی استفاده می شود [33]. نتایج تحقیقات نشان می دهند که این گیاه در درمان بیماری های عصبی به خصوص افسردگی کاربرد دارند [34]. در مطالعه ای در سال 2009 اثر محدود کنندگی گل راعی بر سندرم قطع مورفین مورد مطالعه قرار گرفته است. طبق نتایج حاصل، تظاهر رفتارهای سندرم قطع مورفین شامل پرش، ساییدن دندان ها و بلند شدن در رت ها به طور معنی داری در هم درمانی با عصاره گل راعی کاهش یافت [35].

هسته سبب کاهش علائم کیفی سندرم ترک می شود [10].

استعداد بروز اثرات شبه اضطرابی در شرایط پر استرس در موشهای صحرایی وابسته به مرفین ممکن است سریعتر رخ دهد، بدون اینکه برفعالیت حرکتی آنها تاثیری داشته باشد. اضطراب به عنوان یکی از عوامل قوی در تمایل به دریافت دارو در افراد معتاد می باشد [3، 50]. بنابراین اضطراب ممکن است در افزایش ترجیحی رت های وابسته در مکان های مورفینی در تست ترجیح مکان شرطی شده CPP نقش داشته باشد و با درمان اضطراب ممکن است علاقه به مورفین در حیوانات وابسته کم تر شود، لذا با توجه به اثر ضد اضطرابی و آرام بخشی عصاره بادرنجبویه [47] احتمالاً اثر افزایش ترجیحی در تست CPP کاهش یافته و لذا می تواند موجب تعدیل نشانه های سندرم قطع مورفین گردد. سیترونال موجود در بادرنجبویه سبب تقویت خواب راحت و کاهش تون عضلانی می گردد. از دیگر عوامل موثر در کاهش علائم ناشی سندرم قطع مورفین در بادرنجبویه، می توان به فعالیت ضد استیل کولین استراز و اتصال به گیرنده ی گابای A را نام برد [14].

منوپرین و ترپنوییدهای موجود در گیاه سکبینه احتمالاً باعث فعالیت آرام بخشی و خواب آوری این گیاه می گردند. این گیاه حاوی ترکیبات ضد اسپاسمی بر روی عضلات صاف و فاقد ترکیبات اثر گذار بر کاهش تعداد پرش است. بنابراین احتمالاً عصاره هیدروالکلی سکبینه تاثیری بر علائم ناشی از قطع مورفین ندارد و فقط به صورت وابسته به دوز دارای اثرات خواب آوری و نیز کاهش اسهال است [16].

بنزوفلاونوئید موجود در گل ساعتی با اثر بر یکی از گیرنده های گابا سبب مهار سیناپسی می گردد و با کاهش معنی دار فعالیت سیستم عصبی مرکزی در کاهش درد و اضطراب موثر است. همچنین این ترکیب از کاهش وزن نیز جلوگیری می کند. همچنین لینالول موجود در اسطوخودوس نیز دارای اثرات آرام بخشی و ضد دردی است [48].

علف چای ایزوآنیزیم های سیتوکروم P450 را مهار کرده، بنابراین می توان این گیاه را برای افزایش نیمه عمر

معنی داری سبب کاهش اضطراب و افسردگی، و مانع سرکوب بیان CRF و تحریک بیان NPY گردید [43]. شربت "رها" یک محلول گیاهی خوراکی حاوی عصاره هیدروالکلی با ترکیبی از مواد مؤثره در گیاهان زرشک، سنبل الطیب، بابونه و اسفند که با مجوز وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی توسط شرکت داروسازی گل داروی اصفهان ساخته شده و در دسترس است. مواد مؤثره موجود در فرآورده "رها" نقش جانشینی روی گیرنده های اپیوئیدی را فراهم نموده و می تواند علائم نرسیدن دارو و علائم ترک را مهیا کرده و موجب ترک اعتیاد شود. بربرین موجود در گیاه زرشک اثرات آنتی کلینرژیک، ضد تشنجی و ضد اسپاسم دارد. بیزابولول ماده مؤثره گیاه بابونه ضد درد، ضد اضطراب و ضد اسپاسم بوده و بصورت پس درمانی و هم درمانی در موش های آزمایشگاهی موجب کاهش معنی داری در علائم سندرم محرومیت در هر دو گروه شد. هارملین موجود در گیاه اسفند مهارکننده آنزیم منوآمین اکسیداز بوده، موجب تسکین و برطرف کردن علائم محرومیت می شود. هرچند مراجعان رضایت چندانی از این شربت ندارند [44]. بیشترین اثر بخشی این دارو به بربرین که یکی از آلکالوئید های موجود در گیاه زرشک است، نسبت داده می شود [44]. گیاه زرشک *Berberis Vulgaris L* در دوزهای کم و به صورت خوراکی دارای خواص ضد اضطرابی است [45]. طبق مطالعه ی لیاقت و همکاران، که اثر داروی رها را بر روی ترک اعتیاد به مورفین در موش های نر سوری سنجیدند، داروی رها در دوزهای غیر سمی در کاهش علائم سندرم قطع مورفین تاثیری ندارد [46].

بحث

با توجه به این که تیمول بیش ترین ماده موجود در گیاه زنیان است، احتمالاً خاصیت درمانی آن مربوط به این ماده است. این گیاه با اثر بر سیستم های سروتونرژیک، کولینرژیک، گابارژیک و 2-آلفا آدرنژیک می تواند در کاهش علائم ناشی از سندرم قطع مورفین اثر داشته باشد [12]. همچنین هسته پارایگانتوسلولاریس از مهم ترین نواحی مرتبط با اعتیاد است. تزریق عصاره زنیان در این هسته از طریق کاهش میزان آسپاراتات و گلوتامات و احتمالاً اعمال اثر بر گیرنده های اختصاصی موجود در

فعالیت ضد استرسی وسیعی است و وابستگی فیزیکی به مورفین را محدود می کند، اما چگونگی مکانیسم عمل آن هنوز مشخص نشده است [42]. احتمالاً شقایق وحشی با فعالیت آنتی دوپامینرژیک و آنتی کولینرژیک سبب محدودیت در علائم ناشی از قطع مورفین می گردد [30]. گیاه رزماری حاوی آلکالوئید، ساپونین، تانین و فلاونوئید است که خواص ضد دردی این گیاه را موجب می شوند. احتمالاً این گیاه از طریق سیستم گابا اثرات کاهنده علائم سندرم قطع مورفین را اعمال می کند [32].

گل راعی با همکاری آنتاگونیست های رسپتور های اوپیوئیدی سبب کاهش وسوسه و در کنار خواص ضد افسردگی خود سبب کاهش علائم ناشی از قطع مورفین می گردد [35].

زعفران حاوی ترکیبات سداتیو و ضد اضطرابی است و توسط هگزوباربیتول خود در افزایش طول مدت خواب و در نتیجه کاهش علائم سندرم قطع ایفای نقش می کند. احتمالاً ترکیباتی مانند فلاونوئید و رنگدانه کروسین نیز در کاهش علائم ناشی از سندرم قطع موثرند [37].

همچنین دی کلرومتان موجود در عصاره فوفل با مهار آنزیم منو آمینو اکسیداز و اثرات ضد افسردگی و نیز افزایش فراهمی زیستی و انتقال عصبی سیستم سروتونرژیک و نورآدرنرژیک مغزی موجب کاهش نشانه های قطع مورفین می گردد [29].

پیش درمانی با عصاره بوزیدان نیز موجب حفاظت تغییرات ساختمانی (کاهش تراکم خارهای دندردی پوسته هسته اکومبسنس) و بدنبال آن نتایج حاصله از قطع مورفین از جمله کاهش حساسیت رفتاری می گردد [39]. احتمالاً جینسینگ از طریق سیستم CRF و NPY هیپوتالاموسی سبب کاهش اضطراب و افسردگی در سندرم قطع مورفین می گردد [43]. مصرف شربت رها در انسان، با توجه به عدم تاثیر آن در موش سوری، نیازمند تحقیقات گسترده تری می باشد [46].

نتیجه گیری

نتایج این مطالعات با توجه به تجویز پس درمانی و هم درمانی عصاره ها نشان داد که گیاهان دارویی می توانند در کنترل محرومیت، کاهش تکوین وابستگی و احتمالاً در سم زدایی در موش موثر باشند. به خصوص باید سعی شود

داروهای متداول مورد استفاده در ترک مورفین استفاده کرد، از طرفی تجویز همزمان این گیاه با سایر گیاهان در مطالعه خانم کراچیان قابل توجیه است.

از دیگر مکانیسم های موثر در مهار علائم ناشی از تزریق نالوکسان به وسیله گل ساعتی، مهار اتصال کلسیم به کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ در غشای پیش سیناپسی است که سبب القای اثرات ضد اسپاسمی این گیاه می گردد.

مطالعات مختلف نشان داده اند که دانه جوی دوسر بدون اثرات زیان آور، به میزان زیادی آرام کننده سیستم عصبی است. همانطور که از قبل هم ذکر گردید، یکی از علائم اصلی و مشکل ساز سندرم ترک، اضطراب است که ترکیب گیاهان گل ساعتی، اسطوخودوس، علف چای و جوی دو سر با تکمیل اثرات یکدیگر در کاهش آن موثرند [8].

والرین و اسید والرینیک از مشتق های گیاه سنبل الطیب است که فعالیت گابارژیک را تقلید نموده و باعث افزایش رهایش میانجی گابا و کاهش بازجذب آن می گردد. بدین ترتیب اثرات ضد دردی، ضد اضطرابی، ضد تشنجی و خواب آوری سنبل الطیب قابل توجیه است. همچنین گیاه مذکور با اثر بر کانال های کلسیم و یا تاثیر مستقیم بر اعصاب گوارش سبب ایجاد خاصیت ضد اسپاسمی می گردد.

کارواکرول و فلاونوئید موجود در مرزه موجب اثرات ضد دردی آن است. فنتول موجود در نعنای با اثر بر رسپتور کاپای اوپیوئیدی و مهار انتقال سیگنال درد سبب کاهش احساس درد می شود. نعنای همچنین، حاوی ترکیبات ضد اسپاسمی نیز می باشد [25]. خرفه سرشار از یون پتاسیم و حاوی موسیلاژ، فلاونوئید و پکتین می باشد. این ترکیبات شل کننده عضلات هستند و سبب کاهش اسهال می گردند. همچنین، خرفه با خاصیت ضد اضطرابی خود [49] و تاثیر بر گیرنده های اوپیوئیدی داخلی، موجب می شود اثر افزایش ترجیحی در تست CCP کاهش یافته و نشانه های سندرم قطع مورفین تعدیل یابد [26]. ترکیبات اثرگذار بر کاهش سندرم قطع درخربزه، احتمالاً شامل تری ترپن، استرول و گلایکوزید می باشد [28]. همانطور که در نتایج ذکر شد، گیاه جدوار دارای

- انجام تحقیقات کافی در مورد اثربخشی داروهای مختلف گیاهی در حیوانات آزمایشگاهی، افراد معتاد همراه با رضایت مردم

- داروهای گیاهی ترک اعتیاد زیر نظر وزارت بهداشت تولید شده و مجوز فروش آن به عطاری ها داده شود.

- تهیه درسنامه ای در باره جایگاه درمان گیاهی در اعتیاد

- ارایه برنامه های آموزشی مستند و کارشناسی از رسانه ها به خصوص سازمان صدا و سیمای جمهوری اسلامی ایران برای آگاه سازی مردم در رابطه با کاربرد گیاهان دارویی در فرایند اعتیاد

از عصاره ترکیبی چند گیاه که اثرات ضد دردی، ضد اسپاسم، ضد اضطرابی و ضد افسردگی دارند استفاده شود و باید بهترین ترکیب گیاهی به همراه دوز مناسب آن در ترک اعتیاد به مورفین در مدل های آزمایشگاهی تایید شود و سپس وارد فاز بعدی مطالعات، یعنی مطالعه بر روی افراد معتاد گردد.

پیشنهادهات

برای جلوگیری از خرید و فروش و تجویز بی نام و نشان دارو توسط عطاران و فریب معتادان پیشنهادات زیر مطرح می گردد:

References

1. McClung CA, The molecular mechanisms of morphine addiction, Rev Neurosci 2006;17(4):393-402.
2. Pu L, Bao G, Xu N, Ma L, Pei G, Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates, JNeurosci 2002;22:1914-21.
3. Miladi Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y, Semnanian S, Mohammad Akhavan M, Effects of voluntary exercise on severity of naloxone precipitated morphine withdrawal signs in rats, J of Semnan Uni of Med Sci 2010;12(1):86-9[Persian].
4. Feltenstein M, See R, The neurocircuitry of addiction: an overview, British J of Pharmacol 2008;154:261-74.
5. Rahimi A, Khastoo G, Fekri M, Akhoondzade S, Treatment of addiction by medicinal herbs sellers in Tehran, Hakim Res J 2008;11(3):11-9[Persian].
6. Weiss F, neurobiology of craving, conditioned, reward and relapse, Current Opinion in Pharmacol 2005;5:9-19.
7. Michels, II, Stover H, Gerlach R, Substitution treatment for opioid addicts in Germany, Harm Reduct J 2007;4:5.
8. Kerachian N, Alaei H, Gharavi-Naini H, Pilevarian A, Moghim A, Effects of alcoholic extract of Avena sativa, Hypericum perforatum, Passiflora incarnata and Lavandula officinalis on symptoms of morphine withdrawal syndrome in rats, Physiol & Pharmacol 2007;10:313-22.
9. Miladi Gorji H, Rashidy-Pour A, Fatollahi Y, Anxiety profile in morphine-dependent and

- withdrawn rats: Effect of voluntary exercise, Physiol & Behavior 2011;105:195-202[Persian].
10. Gheibi N, Jaffari H, Miri SR, Abbsai E, Khalili M, Jahani H, "et al", Effect of Trachyspermum copticum (L.) Link Microinjection in Nucleus Reticularis Paragigantocellularis on Morphine's Withdrawal Syndrome Signs, J of Med Plants 2007;6(3):58-64[Persian].
 11. Zargari A, Medicinal Plant, Tehran University Press, 1989[Persian].
 12. Miri SR, Jaffari H, Shahidi M, Gharebaghi R, Yadegari S, Effects of Trachyspermum copticum L. on Morphine's Withdrawal Syndrome Signs in rats, J of Med Plants 2005;3(12):15-20[Persian].
 13. Heidari MR, Darban M, Zohoor A.R, Evaluation of antioiceptive effects of ethanolic extract of Melissa officinalis with tail flick in mice, J Physiol & Pharmacol 1998;3:81-7[Persian].
 14. Miladi Gorji H, Vafaie AA, Taherian AA, Vaezi T, The effects of aqueous extracts of Melissa Officinalis on withdrawal syndrome in rats, Sci J of Kurdistan Uni of Med Sci 2008;13(2):27-33[Persian].
 15. Mandegary A, Sayyah M, Heidari MR, Antinociceptive and anti-inflammatory activity of the seed and root extracts of Ferula Gummosa Boiss in mice and rats, Daru 2004;12:58-62[Persian].
 16. Jadidi M, Vafaie AA, Miladi Gorji H, Babaie Saeidabadi A, The effect of Ferula persica L extracts on symptoms of morphine withdrawal and sleeping time in mice, J of Res In Med Sci 2011;34(4):225-30[Persian].

17. Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, Hosseini SH, Khani M, Passionflower in the treatment of opiates withdrawal, A double-blind randomized controlled trial, J Clin Pharm Ther 2001;26:369-73 [Persian].
18. Khaksarian M, Javan M, Sonboli A, Motamedi F, Inhibition of acute and chronic pain in male rats by aqueous extract of *Hypericum perforatum* L, Quarterly Res J of Lorestan Uni of Med Sci 2004;58-11(3). [Persian].
19. Coleta M, Batista MT, Campos MG, Carvalho R, Cotrim MD, Lima TC, et al, Neuropharmacological evaluation of the putative anxiolytic effects of *Passiflora edulis* Sims, its sub-fractions and flavonoid constituents, Phytother Res 2006;20(12):106.73-7
20. Aynehchi A, Pharmacognosy and medicinal plants of Iran, Tehran university, 1986.
21. Solati J, Sanaguye Motlagh H, Anxiolytic effects of *Valeriana officinalis* L. in rats, J Qazvin Uni Med Sci 2008;12:63-7 [Persian].
22. Hajhashemi V, Sadraei H, Ghannadi AR, Mohseni M, Antispasmodic and anti-diarrhoeal effect of *satureja hortensis* L. essential oil, J Ethnopharmacol 2000;71:187-92 [Persian].
23. Nazari A, Delfan B, Shirkhani Y, Kiyani AA, The effect of *satureja khuzestanica* on blood coagulation activity in rat, J Qazvin Univ Med Sci 2006;9:14-8 [Persian].
24. Nouraldini M, Nouredin M, Salami M, Mesdaghinia AR, Verdi J, Salimian M, Analgesic effects of *mentha piperita* extract on rats, Feyz J 2007;10:19-23 [Persian].
25. Vafaei AA, Miladi Gorji H, Taherian AA, Bagerian M, Effects of *Valeriana Officinalis*, *Satureja Hortensis*, and *Mentha Piperita* extracts on the withdrawal syndrome signs in mice, J of Semnan Uni of Med Sci 2011;12(3):342-7 [Persian].
26. Miladi Gorji H, Vafaei AA, Taherian AA, Vaezi T, The Effects of Aqueous Extracts of *Purtulaca oleracea* on Withdrawal Syndrome in Mice, Sci J of Med Plants 2009;8(29):51-7 [Persian].
27. Kirtikar KR, Basu BD, Medicinal plants of India, New Delhi, Indian Council of Medical Research, 1975.
28. Grover JK, Rath SS, Vats V, Preliminary study of fresh juice of *Benincasa hispida* on morphine addiction in mice, Fitoterapia 2000;71(6):707-9.
29. Kumarnsit E, Keawpradub N, Vongvatcharanon U, Sawangjaroen K, Govitrapong P, Suppressive effects of dichloromethane fraction from the *Areca catechu* nut on naloxone-precipitated morphine withdrawal in mice, Fitoterapia 2005;76(6):534-9.
30. Pourmotabbed A, Rostamiana B, Manouchehri G, Pirzadeh-Jahromi G, Sahraei H, Ghoshooni H, " et al", Effects of *Papaver rhoeas* extract on the expression and development of morphine-dependence in mice, J of Ethnopharmacol 2004;95:431-5.
31. Al-Sereti MR, Abu-Amer KM, Sen P, Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials, Indian J Exp Biol 1999;37:124-30.
32. Hosseinzadeh H, Nourbakhsh M, Effect of *Rosmarinus officinalis* L. aerial parts extract on morphine withdrawal syndrome in mice, Phytother Res 2003;17(8):938-41 [Persian].
33. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD, St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties, J Pharm Pharmacol 2001;53(5):583-600.
34. Adams ML, Sewing BN, Chen J, Meyer ER, Cicero TJ, Nitric oxide-related agents alter alcohol withdrawal in male rats, Alcohol Clin Exp Res 1995;19(1):195-9.
35. Feily A, Abbasi N, The inhibitory effect of *Hypericum perforatum* extract on morphine withdrawal syndrome in rat and comparison with clonidine, Phytother Res 2009;23(11):1549-52 [Persian].
36. Akhondzadeh Sh, Fallah-Pour H, Afkham Kh, Jamshidi A.H, Khalighi-cigaroudi F, Comparison of *Crocus sativus* L. and imiperamine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial, BMC Complement Altern Med 2004;4:12-6 [Persian].
37. Hosseinzadeh H, Jahanian Z, Effect of *Crocus sativus* L. (saffron) stigma and its constituents, crocin and safranal, on morphine withdrawal syndrome in mice, Phytother Res 2010;24(5):726-30 [Persian].
38. Kulkarni SK, Dhir A, *Withania somnifera*: an Indian ginseng, Prog

- Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32(5):1093-105.
- 39.Kasture S, Vinci S, Ibba F, Puddu A, Marongiu M, Murali B ,et al. Withania somnifera prevents morphine withdrawal-induced decrease in spine density in nucleus accumbens shell of rats: a confocal laser scanning microscopy study, Neurotox Res 2009;16(4):343-55.
- 40.Khan A.B, Taiyab HM, Effect of Jadwar (Delphinium denudatum Wall) on experimental liver damage in rats, Indian J of Pharmaceutical Sci, 1981;43(3):120-2.
- 41.Ahmad G, Amin KM, Khan NA, Tajuddin, The anti-stress activity of a gem-containing Unani formulation against diverse stressors, J Ethnopharmacol 1998; 59(3):187-93 [Persian].
- 42.Zafar S, Ahmad MA, Siddiqui TA, Protective role of Delphinium denudatum (Jadwar) against morphine induced tolerance and dependence in mice, J Ethnopharmacol 2001;78(1):95-8[Persian].
- 43.Lee B, Kim H, Shim I, Lee H, Hahm DH, Wild ginseng attenuates anxiety- and depression-like behaviors during morphine withdrawal, J Microbiol Biotechnol 2011;21(10):1088-96.
- 44.Hsieh MT, Su SH, Tsai HY, Peng WH, Hsieh CC, Chen CF, Effects of palmatine on motor activity and the concentration of central monoamines and its metabolites in rats, Jpn J Pharmacol 1993;61(1):1-5.
- 45.Leung WC, Zheng H, Huen M, Law SL, Xue H, Anxiolytic-like action of orally administered dl-tetrahydropalmatine in elevated plus-maze, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003; 27(5):775-9.
- 46.Liyaghat Z, Bahaoddin-Beigi F, Khoshnood M.J, Liyaghat M, A survey of the effects of Raha and Berberin medicine in toxic and sub toxic doses compare with Clonidine medicine on reducing symptoms of morphine withdrawal in Syrian mice, Zahedan J Res Med Sci 2010;12(3):7-11[Persian].
- 47.Miladi-Gorgi H, Vafaei AA, Rashidi pour A, Taherian AA, Jarrahi M, Emami abarghoiiM, "et al", Anxiolytic Effects of the aqueous extracts of Melissa Officinalis and the role of opioid receptors in mice, J of Iran uniof Med scie 2005;12(47):145-53[Persian].
- 48.Umezu T, Naqano K, Ito H, Kosakai K, Sakaniwa M, Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents, Pharmacol Biochem Beh, 2006.
- 49.Miladi Gorji H, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, TaherianA, Jarrahi M, Emami-Abarghoii M, "et al", Anxiolytic Effects of the aqueous extracts of Portulaca Oleracea in mice, J Med Plants 2007;5(19):23-8[Persian].
- 50.Miladi Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y, Vafaei AA, Taherian A, The role of morphine dependence on the level of anxiety in rat, J of Gorgan University of Med Scie, 2008;10(2):5-10[Persian].

Effect of Medicinal plants in the treatment of opioid addiction; Review of Laboratory Studies

Talebi Keyasari F¹, Miladi gorji H^{2*}

1. Medical Student, Semnan University of Medical Sciences, Student Research Committee.
2. Research Center and Department of Physiology, Assistant Professor of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

***Corresponding Author:**

Research Center and Dept. of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

E-mail: miladi331@yahoo.com

Abstract

Background & Objectives: Addiction is a chronic and relapsing disease. Relapse phenomenon in addiction treatment is the most important challenge. In spite of high efficacy of synthetic drugs recent studies have shown that they are often associated with unpleasant and undesirable side effects. Additionally current treatments have little effect in addiction treatment. Medicinal plants contain natural effective materials with lower costs and fewer side effects can be effective in the treatment of different stages of addiction. Since experimental studies are the basis for human studies. Thus, the aim of this study is to review the use of medicinal plants in the treatment of addiction in laboratory animals.

Material and Methods: In this review, all relevant original research papers and articles in physiology Research Center, Semnan University of Medical Sciences have been published in prestigious journals were analyzed.

Results: Up to now, very few scientific studies on the effects of medicinal plants in reducing withdrawal symptoms in humans have been conducted. Therefore, the results of this study on laboratory animals showed that medicinal plants can affect the body's biochemical functions and psyche, behavior, emotions and other addicts problems and be also effective in reducing the symptoms of withdrawal and addiction treatment to.

Conclusion: The results of this study indicated that the plants can be effective to control deprivation, reduction of dependence development and probably in detoxifying in rats

Keyword: Addiction, Medical plants, Morphine
