

اثر عصاره آبی - الکی بخش‌های هوایی گیاه اسطوخودوس بر اکتساب و بیان تحمل و وابستگی به مورفین در موش کوچک آزمایشگاهی نر

دانشور
پزشکی

نویسندگان: بتول رحمتی*^۱، محسن خلیلی^۲، مهرداد روغنی^۲، احمد
بیک خورمیزی^۳، فریا انصاری^۴

۱. استادیار - مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه
شاهد، تهران، ایران

۲. استاد - مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳. دانش‌آموخته - کارشناسی ارشد گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران،
ایران

۴. کارشناس - گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

E-mail: batrahmati@yahoo.com

* نویسنده مسئول: بتول رحمتی

چکیده

مقدمه و هدف: تحمل و وابستگی دو مشکل عمده مصرف مزمن اویپوئیدها هستند. مصرف طولانی-
مدت اسطوخودوس در بیماری‌های اعصاب مانند صرع و مالیخولیا در طب سنتی ایران توصیه شده است.
با توجه به مفید بودن داروهای ضدصرع در درمان وابستگی به مورفین و آثار ضدصرعی اسطوخودوس،
در مطالعه حاضر، اثر اسطوخودوس بر اکتساب و بیان تحمل و وابستگی به مورفین بررسی و با متادون
مقایسه شده است.

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیستم - شماره ۱۰۴
اردیبهشت ۱۳۹۲

مواد و روش‌ها: مورفین به صورت تک دوز یا مزمن به صورت پلکانی طی هفت روز، دو بار در هر روز
تزریق می‌شد به غیر از روز هشتم که یک بار در روز تزریق شد. به صورت حاد یا مزمن با سالیسین،
اسطوخودوس ۲۰۰، ۴۰۰، متادون ۵ و ترکیب متادون و اسطوخودوس ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر
کیلوگرم، ۶۰ دقیقه پیش از تجویز مورفین انجام شد. تحمل به مورفین با سنجش زمان پس کشیدن دم از
آب داغ قبل و بعد از آخرین دوز مورفین و وابستگی با شمارش تعداد پرش‌ها به دنبال تزریق نالوکسان
(۵ mg/kg) بررسی شد. داروها با حجم ۰/۳ میلی‌لیتر به صورت داخل صفاقی تزریق شدند.

نتایج: اسطوخودوس و متادون، اکتساب (و نه بیان) وابستگی و تحمل به مورفین را به طور معنی‌داری
($P < 0/05$) کاهش دادند. مصرف مزمن اسطوخودوس و (نه متادون) وابستگی فیزیکی ناشی از مورفین تک
دوز را نیز کاهش داد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد اسطوخودوس بهتر از متادون می‌تواند میزان تحمل و وابستگی را در موش‌ها
در شرایط تجویز مزمن کاهش دهد.

واژگان کلیدی: اسطوخودوس، وابستگی و تحمل به مورفین، موش کوچک آزمایشگاهی، متادون

دریافت: ۱۳۹۲/۱/۲۲

آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۲/۲/۱۸

پذیرش: ۱۳۹۲/۳/۱۲

مقدمه

نیز این تأثیرها را تأیید کرده‌اند (۱۶-۱۱). از طرفی، برخی گزارش‌ها از مفید بودن داروهای ضدصرع در درمان وابستگی به مورفین و سندروم محرومیت حکایت می‌کنند (۲۰-۱۷). بنابراین، با توجه به آثار ضدصرعی غلظت‌های ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم این گیاه در مطالعه پیشین (۱۶) در این تحقیق به بررسی آزمایشگاهی غلظت‌های یادشده، روی علائم ترک مورفین و میزان تحمل به مورفین در موش کوچک آزمایشگاهی پرداخته، چگونگی اکتساب و بیان تحمل و وابستگی به مورفین، مورد ارزیابی قرار گرفته‌است؛ همچنین این آثار با آثار ناشی از متادون به‌عنوان مؤثرترین عامل فارماکولوژیک که در حال حاضر برای درمان اعتیاد استفاده می‌شود (۲۱) مقایسه شده‌اند.

مواد و روش‌ها

داروهای مورد استفاده عبارت بودند از: مورفین سولفات و متادون هیدروکلراید (تماد، ایران)، نالوکسان هیدروکلراید (سیگما، آمریکا) و اسطوخودوس (گونه افسینالیس) که از یک فروشگاه محلی در تهران تهیه شد. همه داروها در نرمال سالین حل و به‌صورت داخل-صفاقی (I.P) تزریق شدند و حجم هر تزریق ۰/۳ میلی‌لیتر در نظر گرفته شد.

روش عصاره‌گیری

بخش‌های هوایی گیاه اسطوخودوس (با voucher number PMP-314 که پروفیسور امین، رئیس هرابریم دانشکده داروسازی علوم پزشکی تهران مشخص کرد) توسط آسیاب برقی به‌صورت پودر درآمد. با اضافه کردن الکل ۷۰ درجه به این پودر به‌نسبت ۴ به ۱، مخلوطی معلق حاصل شد که پس از انکوباسیون ۴۸ ساعته در یک محل تاریک با درجه حرارت اتاق، از صافی‌های متعدد گذرانده شد تا تفاله‌ها و ذرات آن جدا شوند. محلول باقی‌مانده در بن‌ماری با حرارت ۸۰ درجه سانتی‌گراد فرار گرفت که پس از تبخیر آب و الکل، نوعی عصاره عسلی با ویسکوزیته بالا به‌دست آمد. غلظت نهایی پودر ناشی از عصاره (yield of extract) ۱۰ درصد بود؛ در مرحله بعد برای تهیه دوزهای لازم،

مصرف تکراری اوپیوئیدها از قبیل مورفین، چه برای بهبود درد و چه برای کسب لذت، باعث می‌شود تا مکانیسم‌های سازشی در مغز وارد عمل شده به تغییرهای کوتاه مدت یا طولان مدت در عملکرد نورون‌های حساس به اوپیوئیدها و شبکه‌های عصبی منجر شوند که تحمل و وابستگی از جمله پیامدهای این تغییرها به‌شمار می‌روند (۲۰). وابستگی به اوپیوئیدها (اعتیاد) مشکلی جهان-شمول است که پیامدهای اقتصادی، فردی، اجتماعی و بهداشتی متعددی را به دنبال دارد (۳)؛ در این پدیده، ادامه حضور دارو برای حفظ عملکرد طبیعی نورون‌ها ضروری است و در صورت قطع مصرف، علائم ترک مانند «تب، اضطراب، آبریزش بینی، اشک‌ریزش، لرز، خمیازه، تعریق، تاکی کاردی، بی‌قراری، تحریک‌پذیری، دردهای عضلانی، اسهال، استفراغ، میدریاز، پرخاشگری و ...» ظاهر می‌شوند (۱ و ۴)؛ این علائم سخت و دردناک، یکی از مهم‌ترین علل عدم تمایل معتادان به ترک مواد را تشکیل می‌دهند (۵). در پدیده تحمل میزان پاسخ ضددردی و پاداش‌زای ماده به تدریج کاهش می‌یابد به طوری که برای به‌دست آوردن آثار مطلوب، میزان مصرف باید به‌طور پیوسته افزایش یابد (۱ و ۶). بروز تحمل، درمان دردهای مزمن و شدید را به‌خصوص در مراحل پایانی سرطان با مشکل مواجه می‌سازد (۷). با توجه به مشکلات موجود در درمان ترک اعتیاد و مسئله تحمل به مورفین و عوارض جانبی داروها، رویکردهای جدید درمانی با کمترین عوارض جانبی الزامی است (۳).

استفاده از گیاه و عصاره گیاهان در درمان بیماری‌ها، نوعی روش درمانی است. طبق اعلام سازمان جهانی بهداشت (WHO)، حدود ۴/۳ مردم دنیا از درمان‌های سنتی به‌خصوص گیاهان برای حفظ سلامتی‌شان استفاده می‌کنند (۸). *Lavandula officinalis* که به‌طور رایج و محلی اسطوخودوس نامیده می‌شود برای مدت‌های طولانی در طب سنتی ایران به‌منظور درمان بعضی بیماری‌های عصبی نظیر صرع، بی‌خوابی، بی‌قراری و ... استفاده می‌شده (۹ و ۱۰) و تحقیقات جدید

مورفین به صورت تک دوز فقط در روز آخر با اختلاف زمانی ۱ ساعت تزریق شد. حیوانات گروه نالوکسان، فقط نالوکسان و حیوانات گروه سالم تک دوز مورفین و پس از ۲ ساعت نالوکسان دریافت کردند.

نحوه ایجاد وابستگی

برای ایجاد وابستگی، براساس برنامه زیر، مورفین با دوزهای پلکانی طی هفت روز اول روزانه دو نوبت (۸ صبح و ۳ بعدازظهر) و در روز هشتم، یک نوبت (۸ صبح) تزریق شد؛ روز اول: ۱۰ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم؛ روز دوم: ۲۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، روز سوم و چهارم: ۴۰ و ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم؛ روز پنجم: ۶۰ و ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم؛ روز ششم: ۸۰ و ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم؛ روز هفتم: ۱۰۰ و ۱۰۰ میلی-گرم بر کیلوگرم و روز هشتم: ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم؛ در موارد حاد نیز مورفین با تک دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق شد (۲۲ و ۲۳).

نحوه بررسی تحمل

برای بررسی پیشرفت تحمل نسبت به مورفین، آستانه درد گروه‌های ۲۴ گانه در روز تست در دو مرحله، ۳۰ دقیقه پس از پیش‌درمان و ۳۰ دقیقه پس از مورفین و درخصوص گروه سالم، ۳۰ دقیقه پیش و پس از مورفین به وسیله قراردادن دم آنها در آب داغ (tail immersion test) مورد ارزیابی قرار گرفت. نحوه انجام تست به این صورت بود که ۳ سانتی متر انتهایی دم موش‌ها پس از علامت‌گذاری، در آب داغ با درجه حرارت 52 ± 0.5 درجه سانتی‌گراد غوطه‌ور و زمان تأخیر عقب کشیدن دم از آب برحسب دهم ثانیه ثبت شد؛ در این آزمایش برای جلوگیری از هرگونه آسیب بافتی، با توجه به دمای آب و طبق رفرنس یک زمان قطع (cut off time) ۲۰ ثانیه‌ای در نظر گرفته شد (۲۴)، یعنی اگر حیوانات تا ۲۰ ثانیه هیچ واکنشی نشان نمی‌دادند، دم آنها از آب خارج می‌شد؛ این تست با فواصل ۳ دقیقه‌ای در هر مرحله سه بار انجام و میانگین آنها محاسبه شد؛ سپس با قراردادن میانگین‌ها در فرمول زیر، حداکثر اثر ممکن (maximal

مقداری معین از این عصاره در حجمی مشخص از نرمال سالین حل شد.

حیوانات مورد مطالعه

در این مطالعه از ۲۶۰ سر موش سوری نر نژاد (NMRI) با محدوده وزنی ۲۵ تا ۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات پس از خریداری از مؤسسه پاستور، در قفس‌های پنج‌تایی در یک چرخه شبانه‌روزی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت ۳۰ تا ۴۰ درصد نگهداری شدند و دمای محیط آزمایشگاه و نیز دمای محل نگهداری آنها 21 ± 2 درجه سانتی‌گراد تنظیم شد؛ همچنین حیوانات در تمامی گروه‌ها بدون هیچ‌گونه محدودیتی به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. نگهداری و کار با حیوانات، مطابق قوانین (NIH) و مقررات داخل کشور و دانشگاه انجام شده است.

نحوه گروه‌بندی حیوانات

تعداد ۲۴۰ حیوان به چهار دسته مساوی تقسیم شدند که هر دسته براساس نوع پیش‌درمان شامل شش گروه ده‌تایی: نرمال سالین، اسطوخودوس 200 mg/kg ، اسطوخودوس 400 mg/kg ، متادون 5 mg/kg ، متادون+ اسطوخودوس 200 mg/kg و متادون+ اسطوخودوس 400 mg/kg بود؛ در دسته اول (پیش‌درمان حاد، مورفین مزمن)، هر شش گروه طی برنامه‌ای هشت روزه به مورفین وابسته شدند و برای بررسی بیان تحمل و وابستگی، همگی ۱ ساعت پیش از آخرین دوز مورفین در روز هشتم از پیش‌درمان استفاده کردند؛ در دسته دوم (پیش‌درمان مزمن، مورفین مزمن)، هر شش گروه، طی برنامه‌ای هشت روزه به مورفین وابسته شدند و برای بررسی اکتساب تحمل و وابستگی، همگی ۱ ساعت پیش از تمام دوزهای مورفین، پیش‌درمان دریافت کردند؛ در دسته سوم (پیش‌درمان حاد، مورفین حاد)، تزریق پیش‌درمان و مورفین هر دو به صورت تک دوز و با فاصله زمانی ۱ ساعت انجام شد؛ در دسته چهارم (پیش-درمان مزمن، مورفین حاد)، پیش‌درمان به صورت برنامه‌ای هشت روزه (همانند دسته دوم) انجام شد اما

میلی‌گرم بر کیلوگرم و نیز ترکیب‌های متادون/ اسطوخودوس، بر بیان تحمل و وابستگی به مورفین نشان‌داده شده‌است. همه گروه‌ها به جز گروه‌های نالوکسان و سالم طی یک دوره هشت روزه به مورفین وابسته شده‌اند و همان‌طور که از نام گروه‌ها مشخص می‌شود، تفاوت آنها فقط در نوع پیش‌درمان است. پیش-درمان با دوز واحد پیش از آخرین دوز مورفین در روز هشتم انجام شد. گروه نالوکسان، فقط تک دوز نالوکسان و گروه سالم، تک دوز مورفین و پس از ۲ ساعت، نالوکسان دریافت کرد. اختلاف معنی‌دار تعداد پرش‌ها میان دو گروه سالم و نرمال سالین در نمودار A، پدیده وابستگی را در موش‌های وابسته به مورفین مزمن نشان می‌دهد ($P < 0/05$). هیچ‌یک از گروه‌ها نسبت به گروه نرمال سالین، بیان وابستگی به مورفین را به‌طور معنی‌دار کاهش نداده‌اند (اختلاف معنی‌دار تعداد پرش‌ها میان دو گروه سالم و نالوکسان در نمودار A، پدیده وابستگی فیزیکی ناشی از تک دوز مورفین (morphine-induced single-dose physical dependence) را در گروه سالم نشان می‌دهد؛ از طرف دیگر اختلاف معنی‌دار پاسخ بی‌دردی میان دو گروه سالم و نرمال سالین در نمودار B، پدیده تحمل ناشی از مصرف مزمن مورفین را نشان می‌دهد ($P < 0/05$). همه گروه‌ها بیان تحمل به مورفین را تا حدودی کاهش داده‌اند ولی نتوانسته‌اند آن را به‌طور معنی‌دار از بین ببرند. کاهش درصد حداکثر اثر ممکن (MPE%) در گروه intact به حدود ۴۰ درصد که مورفین تک دوز با غلظت بالای ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کرده‌اند نیز بیانگر وقوع پدیده تحمل ناشی از مورفین تک دوز است.

possible effect: MPE) برحسب درصد به‌دست‌آمد و داده‌های نهایی به‌منظور انجام آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفت (۲۴ و ۲۵).

تأخیر پس از پیش‌درمان- تأخیر پس از درمان

$$\text{MPE\%} = \frac{\text{تأخیر پس از پیش‌درمان} - \text{زمان قطع}}{\text{تأخیر پس از پیش‌درمان}} \times 100$$

نحوه القای سندروم ترک

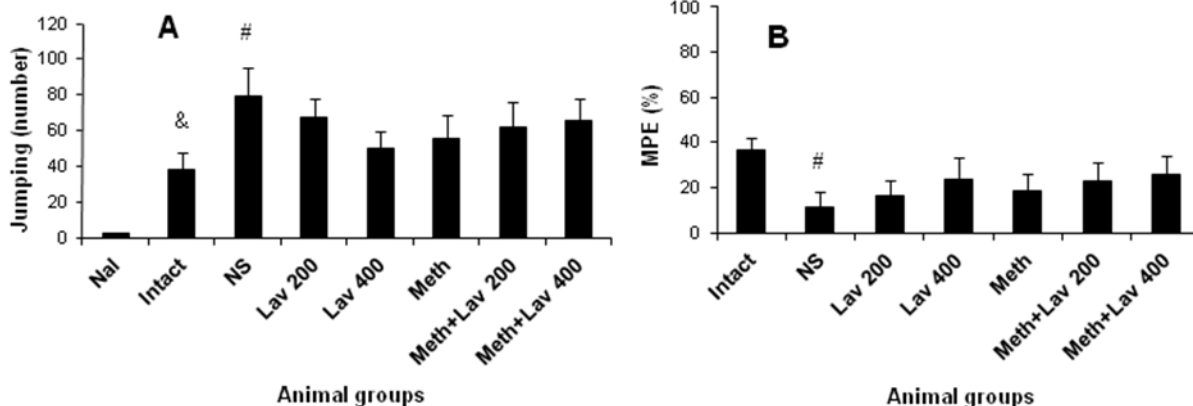
برای ایجاد علائم ترک، ۲ ساعت پس از تزریق آخرین دوز مورفین در روز تست، مقدار ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان به همه گروه‌ها تزریق شد (۲۵) و با قراردادن آنها در محفظه‌های شیشه‌ای، تعداد پرش‌ها (که یکی از مهم‌ترین و اختصاصی‌ترین شاخص‌های سندروم ترک است) به مدت ۳۰ دقیقه بررسی شد (۱۸ تا ۲۰).

آنالیز آماری

در این مطالعه، برای آنالیز آماری از نرم‌افزار sigma stat نسخه ۳/۵ سال ۲۰۰۶ استفاده شد. تمامی نتایج حاصل به‌صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. مقایسه آماری میان گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و پست تست تکمیلی توکی انجام گرفت و اختلاف با سطح $P < 0/05$ به‌عنوان پاسخ معنی‌دار در نظر گرفته شد. آنالیز داده‌های غیر-پارامتریک نیز به‌وسیله آزمون کروسکال-والیس و پست تست مرتبط صورت پذیرفت.

نتایج

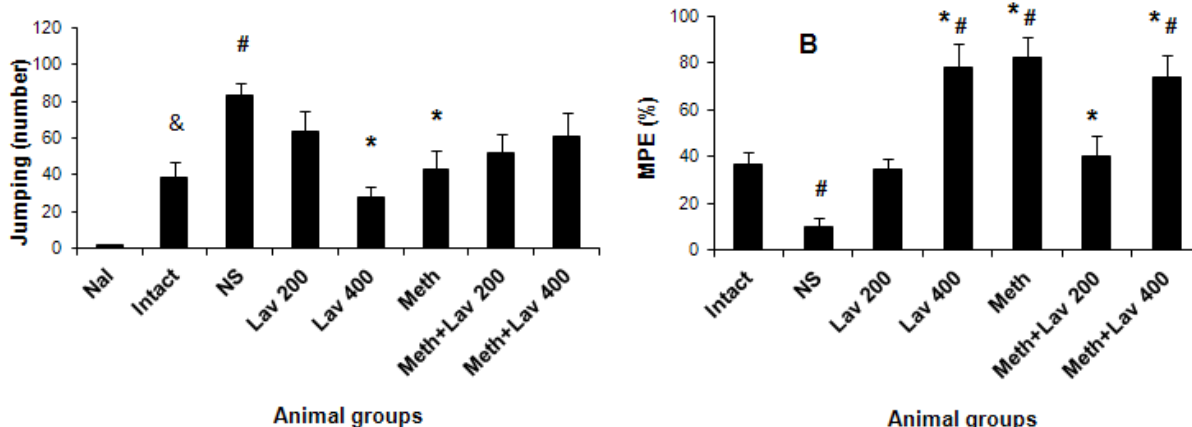
در شکل ۱ (پیش‌درمان حاد، مورفین مزمن): اثر اسطوخودوس با دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و متادون با دوز ۵



شکل ۱ اثر اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو بر بیان وابستگی (A) و تحمل (B) به مورفین. ستون‌ها نشانه میانگین \pm خطای استاندارد برای ۱۰ موش است. علامت‌های & و # به ترتیب نشانه تفاوت معنادار با گروه‌های نالوکسان و سالم هستند ($P < 0/05$). Nal: نالوکسان، Intact: سالم، NS: نرمال سالین، Lav 200,400: اسطوخودوس (۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، Meth: متادون

دو گروه سالم و نالوکسان در نمودار A، پدیده وابستگی فیزیکی ناشی از تک دوز مورفین را در گروه سالم نشان می‌دهد؛ از طرف دیگر، اختلاف معنی‌دار پاسخ بی‌دردی میان دو گروه سالم و نرمال سالین در نمودار B، پدیده تحمل ناشی از مصرف مزمن مورفین را نشان می‌دهد. همه گروه‌ها (به استثنای اسطوخودوس با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با نرمال سالین، به طور معنی‌داری، موجب حذف اکتساب تحمل به مورفین شده‌اند ($P < 0/05$)؛ علاوه بر این، گروه‌های درمانی اسطوخودوس ۴۰۰، متادون و اسطوخودوس ۴۰۰+ متادون به طور معناداری بی‌دردی بیشتر از مورفین تک دوز اعمال کرده‌اند ($P < 0/05$). اثر ناشی از اسطوخودوس به غلظت وابسته است. ترکیب متادون و اسطوخودوس ۴۰۰ اثر بی‌دردی ناشی از آن دو را تغییر ندهاده است. کاهش درصد حداکثر اثر ممکن (MPE%) به حدود ۴۰ درصد در گروه intact، که مورفین تک دوز با غلظت بالای ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کرده‌اند نیز بیانگر وقوع پدیده تحمل ناشی از مورفین تک دوز است.

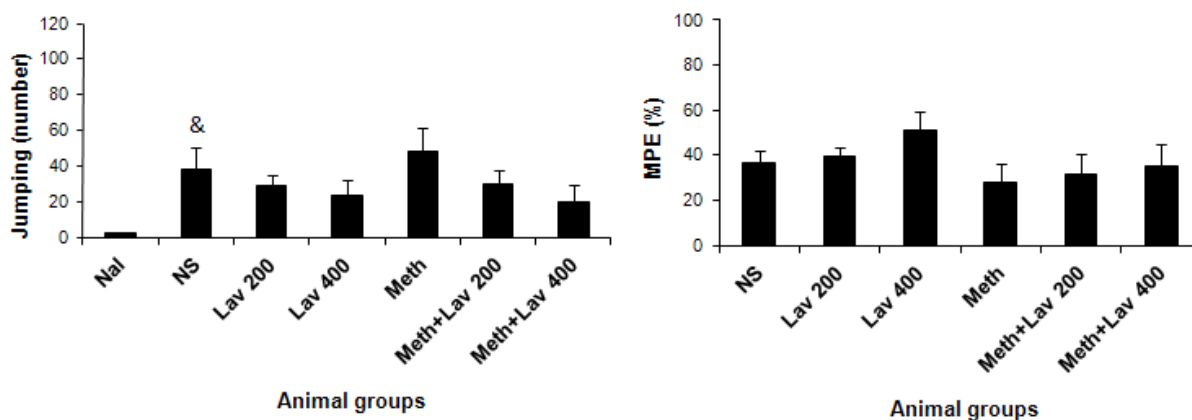
در شکل ۲ (پیش‌درمان مزمن، مورفین مزمن). اثر اسطوخودوس با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ و متادون با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و نیز ترکیب‌های متادون/اسطوخودوس بر اکتساب تحمل و وابستگی به مورفین در این شکل نشان داده شده است. همه گروه‌ها به جز گروه‌های نالوکسان و سالم طی یک دوره هشت روزه به مورفین وابسته شده‌اند و همان‌طور که از نام گروه‌ها مشخص می‌شود، تفاوت آنها فقط در نوع پیش‌درمان است. پیش‌درمان ۱ ساعت پیش از تمام دوزهای مورفین انجام شد. گروه نالوکسان، فقط تک دوز نالوکسان و گروه سالم، تک دوز مورفین و پس از ۲ ساعت نالوکسان در روز تست دریافت کرد. اختلاف معنی‌دار تعداد پرش‌ها میان دو گروه سالم و نرمال سالین در نمودار A، پدیده وابستگی را در موش‌های وابسته به مورفین مزمن نشان می‌دهد. اسطوخودوس با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و متادون با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب با میانگین $(27/71 \pm 5/86)$ و $(43/12 \pm 9/65)$ نسبت به گروه نرمال سالین با میانگین $(82/9 \pm 6/68)$ موجب کاهش معنادار تعداد پرش‌ها شده‌اند ($P < 0/05$). (اختلاف معنی‌دار تعداد پرش‌ها میان



شکل ۲. اثر اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو بر اکتساب وابستگی (A) و تحمل (B) به مورفین. ستون‌ها نشانه میانگین \pm خطای استاندارد برای ۱۰ موش و علامت‌های * و # و & به ترتیب نشانه تفاوت معنادار با گروه‌های نرمال سالین، سالم و نالوکسان هستند ($P < 0.05$). Nal: نالوکسان، Intact: سالم، NS: نرمال سالین، Lav 200, 400: اسطوخودوس (۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، Meth: متادون

معنی‌دار نیستند؛ از طرف دیگر، نمودار B نشان می‌دهد که همه گروه‌ها بی‌دردی مشابه مورفین تک دوز اعمال-کرده‌اند؛ به عبارت دیگر، مصرف حاد پیش‌درمان‌ها به-تنهایی، بر بی‌دردی ناشی از مورفین تک دوز اثری معنادار نداشته‌است. ترکیب متادون و اسطوخودوس اثر بی‌دردی ناشی از آن دو را تغییر نداده‌است. کاهش درصد حداکثر اثر ممکن (MPE%) به حدود ۴۰ درصد در گروه نرمال سالین که مورفین تک دوز با غلظت بالای ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کرده‌اند نیز بیانگر وقوع پدیده تحمل ناشی از مورفین تک دوز است.

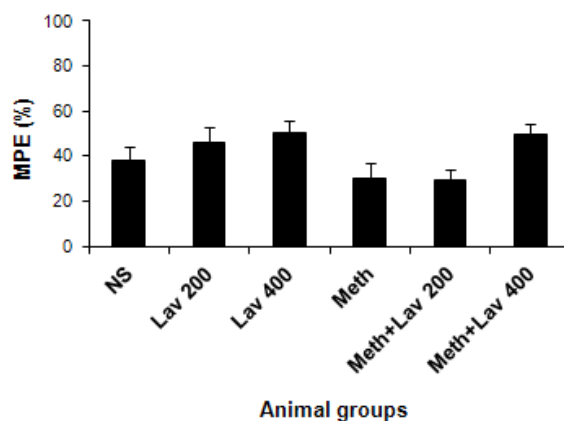
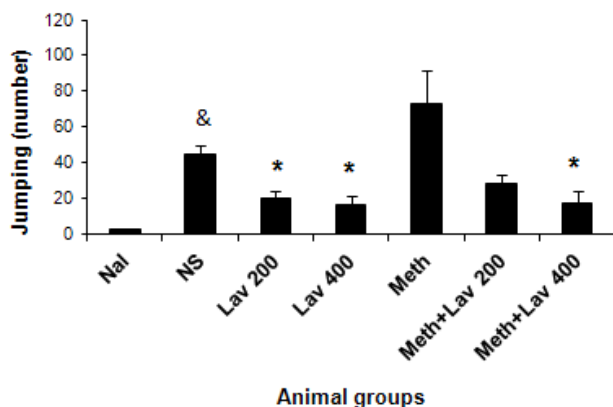
در شکل ۳ (پیش‌درمان حاد، مورفین حاد). اثر تزریق حاد (تک دوز) اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو بر میزان پاسخ ضد درد و تعداد پرش‌های ناشی از مصرف حاد مورفین در این شکل نشان داده شده‌است. گروه نالوکسان، فقط تک دوز نالوکسان دریافت کرد. اختلاف پرش میان دو گروه نرمال سالین و نالوکسان به-احتمال، وابستگی فیزیکی ناشی از تزریق تک دوز مورفین را (morphine-induced single-dose physical dependence) بیان می‌کند. در اینجا اسطوخودوس در هر دو دوز و نیز ترکیب‌های متادون+اسطوخودوس تا حدودی تعداد دفعات پریدن را کاهش داده‌اند؛ هرچند که این کاهش‌ها در مقایسه با گروه نرمال سالین،



شکل ۳. اثر تزریق تک دوز اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو بر تعداد پرش‌ها (A) و پاسخ ضد درد (B) ناشی از تجویز حاد مورفین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم). ستون‌ها نشانه میانگین \pm خطای استاندارد برای ۱۰ موش و & نشانه تفاوت معنادار با گروه نالوکسان است ($P < 0.05$). Nal: نالوکسان، Intact: سالم، NS: نرمال سالین، Lav 200, 400: اسطوخودوس (۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، Meth: متادون.

در شکل ۴ (پیش‌درمان مزمن، مورفین حاد). اثر مصرف تکراری اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو بر میزان پاسخ ضد‌دردی و تعداد پرش‌های ناشی از مصرف حاد مورفین در این شکل نشان داده شده است. گروه نالوکسان، فقط تک دوز نالوکسان دریافت کرد. اختلاف پرش میان دو گروه نرمال سالین و نالوکسان، وابستگی فیزیکی ناشی از تزریق تک دوز مورفین را بیان می‌کند؛ در اینجا نیز اسطوخودوس و ترکیب‌های متادون+اسطوخودوس توانسته‌اند دفعات پریدن را کاهش دهند که این آثار در خصوص اسطوخودوس ۲۰۰ و ۴۰۰ و ترکیب متادون+ اسطوخودوس ۴۰۰ به ترتیب با میانگین‌های (۱۹/۵۵±۴/۶۳) و (۱۶/۱۴±۵/۳۸) و (۱۷/۲۰±۵/۹۲) نسبت به گروه نرمال سالین با میانگین

در شکل ۴ (پیش‌درمان مزمن، مورفین حاد). اثر مصرف تکراری اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو بر میزان پاسخ ضد‌دردی و تعداد پرش‌های ناشی از مصرف حاد مورفین در این شکل نشان داده شده است. گروه نالوکسان، فقط تک دوز نالوکسان دریافت کرد. اختلاف پرش میان دو گروه نرمال سالین و نالوکسان، وابستگی فیزیکی ناشی از تزریق تک دوز مورفین را بیان می‌کند؛ در اینجا نیز اسطوخودوس و ترکیب‌های متادون+اسطوخودوس توانسته‌اند دفعات پریدن را کاهش دهند که این آثار در خصوص اسطوخودوس ۲۰۰ و ۴۰۰ و ترکیب متادون+ اسطوخودوس ۴۰۰ به ترتیب با میانگین‌های (۱۹/۵۵±۴/۶۳) و (۱۶/۱۴±۵/۳۸) و (۱۷/۲۰±۵/۹۲) نسبت به گروه نرمال سالین با میانگین



شکل ۴. اثر مصرف تکراری اسطوخودوس، متادون و ترکیب‌های آن دو طی یک دوره هشت روزه (۱۵ دوز) بر تعداد پرش‌ها (A) و پاسخ ضد‌دردی (B) ناشی از مصرف حاد مورفین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در این شکل نشان داده شده است. گروه نالوکسان، فقط تک دوز نالوکسان دریافت کرد. ستون‌ها نشانه میانگین ± خطای استاندارد برای ۱۰ موش و علامت & و * به ترتیب نشانه تفاوت معنادار با گروه نالوکسان و نرمال سالین است (P<۰/۰۵).

درمان‌ها به‌تنهایی، بی‌دردی ناشی از مورفین تک دوز (تحمل ناشی از مورفین تک دوز) را به‌طور معنی‌دار تغییر نداده است.

این یافته‌ها مَهر تأییدی بر گفته‌های ابن‌سیناست که بر لزوم مصرف تکراری اسطوخودوس برای درمان اختلال‌های سیستم عصبی تأکید کرده است (۹).

آثار اسطوخودوس با متادون به‌عنوان رایج‌ترین دارو در درمان اعتیاد مقایسه شد و نشان داده شده که اسطوخودوس ۴۰۰، بهتر از متادون، وابستگی ناشی از

بحث

نتایج نشان می‌دهند که اسطوخودوس ۴۰۰ و متادون ۵ به‌طور معنی‌داری از اکتساب وابستگی و تحمل به مورفین پیشگیری کرده‌اند، اما اثر بارزی بر بیان وابستگی و تحمل به مورفین ندارند؛ همچنین مصرف مزمن اسطوخودوس ۲۰۰ و ۴۰۰ و وابستگی ناشی از تک دوز مورفین را به‌طور معنی‌داری کاهش داده است ولی مصرف مزمن متادون، وابستگی ناشی از تک دوز مورفین را تشدید کرده است؛ همچنین مصرف حاد و مزمن پیش-

شده است (۲۷)؛ تفاوت نتایج تحقیق حاضر با مطالعات یادشده، در عدم مهار بیان وابستگی و تحمل توسط ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسطوخودوس است؛ در این رابطه، این احتمال‌ها به‌نظر می‌رسند: ۱- به دلیل متفاوت بودن مکانیسم‌های بیان و اکتساب وابستگی و تحمل، اسطوخودوس فقط اکتساب آنها را مهار کرده است و ۲- ممکن است غلظت‌هایی بالاتر از اسطوخودوس برای مهار بیان وابستگی و تحمل لازم باشد که باید تحقیق-شود.

مصرف مزمن مورفین را با کاهش سطح دوپامین در هسته اکومینس موش صحرایی مهار می‌کند (۳۱)؛ گاباپنتین (آنالوگ گابا) نیز هیپرالزیای ناشی از اپیوئیدهایی نظیر مورفین و فنتالین را مهار می‌کند (۳۲)؛ این گزارش‌ها بیانگر نقش مهم سیستم GABA در وابستگی و تحمل به مورفین هستند.

اپیوئیدها، سیستم پاداش مغز را فعال می‌کنند؛ مهم‌ترین اجزای این سیستم، ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA)، هسته اکومینس، پالیدوم شکمی و قشر جلو پیشانی بوده، مهم‌ترین مسیر عصبی میان آنها مسیر مزوکورتیکولیمبیک است که از ناحیه تگمنتوم شکمی شروع و به بقیه نواحی گسترش می‌یابد. نورون‌های این مسیر با آزاد کردن میانجی عصبی دوپامین، فعالیت نواحی هدف را تنظیم می‌کنند. قوی‌ترین پاسخ سلول‌های دوپامینی به اپیوئیدها ناشی از مهار اینترنورون‌های گابارژیک در ناحیه تگمنتوم شکمی بوده که از طریق گیرنده‌های مو باعث مهار آزاد شدن گابا شده، در نتیجه، افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینی را به دنبال دارد. مصرف مزمن اپیوئیدها همچنین باعث تغییرهای مورفولوژیکی در نورون‌های دوپامینی (کاهش اندازه سلول) و شکل‌پذیری سیناپسی در مسیر پاداش مغز می‌شود (۴ و ۵).

با توجه به اینکه اثر مورفین در ایجاد وابستگی از طریق مهار نورون‌های گابارژیک اعمال می‌شود، پیشنهاد می‌شود که اسطوخودوس ممکن است با تقویت سیستم گابارژیک، قسمتی از آثار تضعیفی مورفین را روی این سیستم خنثی کرده و با کاهش شدت تغییرهای

مورفین (مزمین یا تک دوز) را مهار کرده است. تنها مطالعه‌ای که درخصوص اثر اسطوخودوس روی اعتیاد صورت گرفته، از ترکیب عصاره چهار گیاه از جمله اسطوخودوس استفاده کرده است؛ در این مطالعه، عصاره مخلوط با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، موجب کاهش بیان و به‌خصوص کاهش وابستگی به مورفین شده است (۲۶)؛ همچنین در مطالعه‌ای دیگر، اثر مهاری لینالول (یکی از اجزای اصلی اسطوخودوس) بر بیان و القای (اکتساب) وابستگی و تحمل به مورفین گزارش-هرچند مطالعه‌ای دیگر درخصوص اثر اسطوخودوس بر علائم ترک مورفین تاکنون گزارش نشده اما مطالعات انجام‌شده در زمینه‌های دیگر، مؤید آثار مفید این گیاه در درمان اختلال‌های متعدد CNS، از طریق ساختارهای مختلف است که امکان دارد همین ساختارها در میانجیگری آثار اسطوخودوس در کاهش بروز تحمل و وابستگی به مورفین نیز دخالت داشته باشند.

یامادا و همکاران مشاهده کردند که استنشاق اسانس اسطوخودوس، تشنج‌های ناشی از پنتیلین تترازول، نیکوتین و الکتروشوک را کاهش می‌دهد و پیشنهاد کردند که این آثار ممکن است به دلیل تقویت اثر گابا روی گیرنده‌های گابا A باشد؛ این کاهش در فعالیت سلول به‌وسیله اسانس لاوندر و لینالول به‌عنوان فعال‌ترین جزء گیاه، در سلول‌ها و بافت‌های غیر CNS نیز دیده شده است که منعکس‌کننده نوعی اثر اسپاسمولیتیک یا آرام‌بخشی عمومی است (۲۸).

در مطالعه‌ای دیگر امیزو و همکاران نشان دادند که لینالول به‌عنوان فعال‌ترین جزء گیاه می‌تواند با گیرنده‌های گابا A برهم‌کنش داشته باشد و پاسخ این گیرنده‌ها به گابا را تقویت کند. به دلیل اینکه این گیرنده‌ها نقشی مهم در رفتارهای اضطرابی ایفای می‌کنند، این عمل لینالول روی گیرنده‌های گابا A ممکن است در آثار ضد اضطرابی آن نقش داشته باشد (۲۹)؛ از طرف دیگر، مطالعات نشان داده‌اند که داروهایی از قبیل بنزودیازپین-ها که اثرهایی مشابه روی سیستم گابارژیک دارند، می‌توانند علائم ترک مورفین را کاهش دهند (۳۰). باکوفن، آگونیسست رسپتور GABA_B، حساس شدن رفتاری ناشی از

تحقیق ما همخوانی دارند.

اثر بی‌دردی لینالول (۵۰، ۷۵، و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و اسطوخودوس (۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مدل (tail flick) و فرمالین تست نشان‌داده‌شده است (۱۲، ۲۷ و ۴۰). در مطالعه حاضر، تجویز حاد و تکراری اسطوخودوس و متادون به‌تنهایی، آثار بی‌دردی ناشی از مورفین تک دوز را تغییری نداده است؛ این اختلاف در نتایج به‌احتمال به نوع تست درد و غلظت مواد و ماده مؤثره می‌تواند ارتباط داشته باشد، یا اینکه مورفین تک دوز با غلظت بالا (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تحمل به درد ایجاد کرده است و مصرف تکراری و حاد اسطوخودوس و متادون به‌تنهایی نتوانسته است از ایجاد تحمل به مورفین تک دوز جلوگیری کند که در ادامه بحث خواهد شد.

تحمل و وابستگی فیزیکی ناشی از مصرف حاد مورفین با غلظت بالا گزارش شده است (۴۱ و ۴۲). نتایج مطالعه حاضر، مبنی بر افزایش تعداد پریدن در موش‌هایی که مورفین تک دوز با غلظت بالا دریافت کرده‌اند، بیانگر وابستگی و نیز کاهش % MPE به حدود ۴۰ درصد در همین موش‌ها بیانگر پدیده تحمل ناشی از مصرف حاد مورفین است. مطالعات نشان می‌دهند که % MPE در مدل tail immersion و در موش‌های کوچک آزمایشگاهی که فقط ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین دریافت کرده‌اند حدود ۳۰ درصد است (۴۳) و نیز % MPE ۳۰ دقیقه بعد از تجویز مورفین حاد با غلظت ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم حدود ۱۰۰ درصد است (۴۴). نتایج مطالعه حاضر مبنی بر مهار وابستگی ناشی از مورفین تک دوز توسط مصرف تکراری اسطوخودوس از یک طرف و ناتوانی در پیشگیری از تحمل ناشی از مورفین تک دوز از طرف دیگر، به‌احتمال، بیانگر ساختارهای متفاوت آنهاست. از آنجاکه پدیده وابستگی ۲ ساعت بعد از تجویز مورفین مطالعه شده و مطالعه تحمل ۳۰ دقیقه پس از تجویز مورفین انجام شده است، به‌احتمال، آثار متفاوت اسطوخودوس روی این دو پدیده را بتوان به‌مدت زمان لازم برای درگیر شدن اسطوخودوس با مورفین نسبت داد که باید مطالعه شود. قابل توجه است که مصرف طولانی-

مورفولوژیکی و جلوگیری از تشکیل اشکال پاتولوژیکی حافظه، موجب کاهش اکتساب وابستگی و در نتیجه، کاهش شدت سندروم ترک شود.

همچنین مدارکی دال بر نقش نیتریک اکسید (NO) و گیرنده‌های NMDA در بروز تحمل و وابستگی وجود دارند به‌طوری‌که مهار گیرنده NMDA و آنزیم سازنده نیتریک اکسید (NOS) موجب کاهش تحمل و وابستگی به مورفین می‌شود. به‌علاوه نشان‌داده شده است که ترکیب آنتاگونیست‌های NMDA با اویپوئیدها اثری امیدوارکننده در بهبود درد داشته است. گزارش‌هایی دیگر از آن حکایت دارند که تحمل به اویپوئیدها ممکن است باعث تنظیم افزایشی فعالیت گیرنده‌های NMDA و تنظیم کاهشی عملکرد گیرنده‌های اویپوئیدی شود (۷، ۳۳ و ۳۴)؛ از سوی دیگر، مطالعات نشان داده‌اند که لینالول به‌عنوان فعال‌ترین جزء گیاه، آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های NMDA است و با مهار فعالیت این گیرنده‌ها باعث آثار ضد‌دردی و ضد‌صرعی می‌شود. برای نمونه الیزابتسکی و ابوحمزه در مطالعات جداگانه نشان دادند که لینالول، به‌طور رقابتی، گیرنده‌های NMDA را آنتاگونیزه کرده، اتصال گلوتامات به سلول‌های قشر مغز و نیز صرع مرتبط با گلوتامات را مهار می‌کند و ممکن است بدین طریق، سبب ایجاد آثاری آرام‌بخش شود (۳۵ و ۳۶). گزارش حسین‌زاده و همکاران از آثار مهاری لینالول بر بیان و القای (اکتساب) تحمل و وابستگی به مورفین از طریق مهار گیرنده‌های NMDA حکایت دارد (۲۷)؛ به‌علاوه باتیستا و همکاران، اثرهای ضد‌دردی لینالول را در موش‌ها بررسی و گزارش کردند که این اثر لینالول در سطح نخاع و محیط از طریق برهم‌کنش با گیرنده‌های NMDA میانجی‌گری می‌شود (۳۷)؛ از سوی دیگر، گزارش‌هایی وجود دارند مبنی بر اینکه آثار ضد‌دردی حاد اویپوئیدها و بیان تحمل به اویپوئیدها تحت تأثیر آنتاگونیست‌های NMDA قرار نمی‌گیرند (۳۸ و ۳۹). از بحث بالا می‌توان نتیجه گرفت که اسطوخودوس ممکن است از طریق آنتاگونیزه کردن گیرنده‌های NMDA در کاهش اکتساب تحمل و وابستگی به مورفین نقش داشته باشد نه بیان تحمل و وابستگی که این با نتایج

از مورفین به‌طور تکراری، می‌تواند وابستگی و تحمل ناشی از مورفین مزمن و حاد با غلظت بالا را مهار کند و موجب افزایش پاسخ بی‌دردی ناشی از مورفین بشود. بنابراین پیشنهاد می‌شود برای پیشگیری از ایجاد تحمل به مورفین مزمن و با غلظت بالا در درمان دردهای مزمن از عصاره اسطوخودوس به همراه مورفین استفاده شود.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی می‌توان چنین نتیجه‌گرفت که مصرف تکراری عصاره اسطوخودوس به همراه مورفین، می‌تواند به‌صورت وابسته به دوز، وابستگی به مورفین را کاهش دهد و از ایجاد تحمل به مورفین پیشگیری کرده، موجب افزایش پاسخ بی‌دردی شود؛ این آثار ممکن است از طریق تقویت سیستم گاباژیک یا از طریق تضعیف سیستم گلوتاماتی یا از طرق دیگر حاصل شود؛ باوجود این ساختارهای دقیق عمل اسطوخودوس در-زمینه کاهش تحمل و وابستگی، روشن نیست و برای مشخص شدن این ساختارها، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

مدت اسطوخودوس پیش از مورفین که آن نیز به‌طور تکراری باید تجویز شود، می‌تواند تحمل ناشی از هر دوی مورفین مزمن و حاد را مهار کند (شکل 2B).

مطالعات نشان داده‌اند که نالوکسان آنتاگونیست مورفین می‌تواند وابستگی و تحمل ناشی از مورفین تک دوز را آنتاگونیزه کند که بیانگر نقش رسپتورهای اپیوئیدی در ساختار آن است (۴۱)؛ بنابراین به‌نظر- می‌رسد اسطوخودوس با ساختاری مشابه، نالوکسان وابستگی ناشی از مورفین تک دوز را مهار کرده‌است. متفاوت عمل کردن اسطوخودوس و متادون در وابستگی و تحمل ناشی از مورفین مزمن و مورفین حاد به‌احتمال، ناشی از ساختارهای متفاوت آنهاست.

مطالعه حاضر همچنین بیان می‌کند که مصرف مزمن متادون نیز همانند اسطوخودوس به‌طور معنی‌داری از اکتساب وابستگی و تحمل به مورفین پیشگیری کرده ولی بر بیان وابستگی و تحمل اثری ندارد؛ از طرف دیگر در-حالی که مصرف مزمن اسطوخودوس، وابستگی فیزیکی ناشی از مورفین تک دوز را به‌طور معنی‌داری کاهش داد، مصرف مزمن متادون، وابستگی فیزیکی مشابه و حتی بیش از مورفین تک دوز را اعمال کرد.

متادون موجود در بازار، نوعی مخلوط راسمیک از دو انانتیومر D و L است. L - متادون یک آگونیست کامل اپیوئیدی است اما D - متادون، آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA است به‌طوری که می‌تواند هیپرالژزیای ناشی از مورفین را مهار کند و بی‌دردی را افزایش دهد (۴۵ و ۴۶)؛ همچنین مطالعه‌ای دیگر نشان داد که پیش‌درمان با متادون می‌تواند گیرنده‌های مو را غیرحساس کرده، پاسخ آنها به مورفین را کاهش دهد (۴۷)؛ بنابراین هنگامی که متادون و مورفین به‌صورت مزمن مصرف می‌شوند، اثر آنتاگونیستی D-متادون روی گیرنده‌های NMDA و نیز غیرحساس شدن گیرنده‌های مو توسط متادون، ممکن است مانع بروز آثار اپیوئیدی مورفین و بدین طریق، موجب کاهش پیشرفت تحمل و وابستگی به مورفین شود. مصرف مزمن متادون به‌تنهایی، به‌احتمال به شکل یک آگونیست اپیوئیدی عمل کرده‌است.

مطالعه حاضر نشان داد که مصرف اسطوخودوس پیش

منابع

1. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. San Francisco: Mac Graw- Hill Lange; 2006.
2. Williams JT, Christie MJ, Mazoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physio Rev.* 2001; 81(1): 299-330.
3. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO press. 2009; 1-111.
4. U.S congress, Office of technology assessment. Biological components of substance abuse and addiction. Washington: Gov Print Office; 1993.
5. Heron DS, Shinitzky M, Samuel D. Alleviation of drug withdrawal symptom by treatment with a potent mixture of Natural lipids. *Eur J Pharmacol.* 1982; 83(3-4): 253-261.
6. Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids, withdrawal and addiction. *Brit J Pharmacol.* 2008; 154: 384-396.
14. Gilani AH, Aziz N, Khan MA, Shaheen F, Jabeen Q, Siddiqui BS, et al. Evaluation of the anti convulsant, sedative and anti spasmodic activities of *Lavandula stoechas*. *J Ethnopharmacol.* 2000; 71: 161-167.
15. Barocelli E, Calcina F, Chiavarini M, Impicciatore M, Bruni R, Bianchi A, et al. Antinociceptive and gastroprotective effects of inhaled and orally administered *Lavandula hybrida Revercon* "Grosso" essential oil. *Life Sci.* 2004; 76: 213-223.
16. Rahmati B, Khalili M, Roghani M, Ahghari P. Anticonvulsant effect of hydro-alcoholic extract of *Lavandula officinalis* on pentilenetetrazol-induced kindeling model in male mice. *Danesh Med.* 2012; 98: 1-9. [in Persian]
17. Cousins MS, Roberts DC, de Wit H. GABA(B) receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug Alcohol Depend.* 2002; 65: 209-220.
18. Gilbert-Rahola J, Maldonado R, Mico JA, Leonseguí I, Saavedra MC. Comparative studies in mice of flunitrazepam vs. diazepam on morphine withdrawal syndrome. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 1988; 12: 927-933.
19. Gray AM. Effect of alprazolam on opiate withdrawal: a combined behavioral and midrodialysis study. *Eur J Pharmacol.* 1996; 313: 73-77.
20. Suzuki T, Tsuda M, Narita M, Funada M, Mizoguch H, Misawa M. Diazepam
7. Hsu MM, Wong CS. The roles of pain facilitatory systems in opioid tolerance. *ACTA Anaesth Sin.* 2000; 38: 155-166.
8. Gilani AH, Rahman A. Trends in ethnopharmacology. *J of Ethnopharmacol.* 2005; 100: 43-49.
9. Avicenna. Canon of Medicine (Qanun dar Tib), Translated by Sharafkandi AH. Soroosh Publisher, 1991, 5th edition, 66. [in Persian]
10. Zakaria Razi. Alhavié, Translated by Tabatabaie SM. Alhavié Publisher, 1991, 358-359. [in Persian]
11. LaGow B. PDR for herbal medicines. 3rd ed. Montvale: Thomson PDR; 2004.
12. Heidari MR, Zahedi MJ, Rezvani H. Analgesic effect of *lavandula officinalis* and histopathological studies in mice. *Danesh Med.* 2000- 2001; 8(30): 23-30. [in Persian]
13. Shahriyari H, Beigi FB, Ersali A, Rahmanifard M. Anticonvulsant effect of *Lavandula officinalis* in two animal models of epilepsy. *Basic Iranian Medical Journal* 2005; 8: 172-178. [in Persian].
- pretreatment suppresses morphine withdrawal signs in the mouse. *Life Sci.* 1996; 4: 349-57.
21. Lobmaier P, Gossop M, Waal H, Bramness J. The pharmacological treatment of opioid addiction – a clinical perspective. *Eur j Clin Pharmacol.* 2010; 66: 537-545.
22. Li T, Hou Y, Cao W, Yan CX, Chen T, Li SB. Naloxone - precipitated withdrawal enhances ERK phosphorylation in prefrontal association cortex and accumbens of morphine – dependent mice. *Neurosci Let.* 2010; 468: 348- 352.
23. Tang L, Shukla PK, Wang LX, Wang ZJ. Reversal of morphine antinociceptive tolerance and dependence by the acute supraspinal inhibition of Ca⁺/calmodulin dependent protein kinase II. *J Pharm Exp Ther.* 2006; 317(2): 901- 909.
24. Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I, Nakanishi S. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. *PNAS.* 2003; 100(10): 6169-6173.
25. Haghparast A, Shams J, Khatibi A, Alizadeh AM, Kamalinejad M. Effects of the fruit essential oil of *Cuminum cyminum* linn.(Apiaceae) on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence in mice. *Neurosci Let.* 2008; 440: 134-139.
26. Kerachian N, Alaeé H, Gharavi-Naini M, Pilevarian A, Moghimi A. Effects of alcoholic extract of *Avena sativa*, *Hypericum perforatum*, *Passiflora incarnata* and

- lavandula officinalis* on symptoms of morphine withdrawal syndrome in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2007; 10: 313-321.[in Persian]
27. Hosseinzadeh H, Imenshahidi M, Hosseini MR, Razavi BM. Effect of Linalool on morphine tolerance and dependence in mice. *Phytother Res.* 2012; 26: 1399-1404.
 28. Yamada K, Mimaki Y, Sashida Y. Anticonvulsive effects of inhaling lavender oil vapour. *Biol Pharm Bull.* 1994; 17: 359-360.
 29. Umezu T, Nagano K, Ito H, Kosakai K, Sakaniwa M, morita M. Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents. *Pharm. Biochem Behav.* 2006; 85: 713-721.
 30. Maldonado R, Mico JA, Valverde O, Saavedra MC, Leonseguí I, Gibert-Rahola J. Influence of different benzodiazepines on the experimental morphine abstinence syndrome. *Psychopharmacol.* 1991; 105: 197-203.
 31. Zhenyu F, Hongfa Y, Yugiang X, Gang Z, Haiyan H. The gamma-aminobutyric acid type B (GABAB) receptor agonist baclofen inhibits morphine sensitization by decreasing the dopamine level in rat nucleus accumbens. *Behav Brain Funct.* 2012; 8: 20.
 32. Xin W, Wei W. Role of gabapentin in preventing fentanyl- and morphine withdrawal-induced hyperalgesia in rats. *J Anesth.* 2012; 26: 236-241.
 33. International association for the study of pain. Analgesic tolerance to opioids. *Pain.* 2001; 9(5): 1-9.
 34. Pasternak GW, When it comes to opiates, just say NO. *J Clin Invest.* 2007; 117: 3185-3187.
 35. Elisabetsky E, Marschner J, Souza D O. Effects of lialool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochem Res.* 1995; 20: 461-465.
 36. Abuhamdah S, Chazot PL. Lemon balm and lavender herbal essential oils: old and new ways to treat emotional disorders. *Cur Anaesth&Crit Care.* 2008; 19: 221-226.
 37. Batista PA, Werner MFP, Oliveira EC, Burgos L, Pereira P, Silva-Brum LF, Santos ARS: Evidence for the involvement of ionotropic glutamatergic receptors on the antinociceptive effect of (-)-linalool in mice. *Neurosci Lett.* 2008; 440: 299-303.
 38. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Chronic morphine induces down regulation of spinal glutamate transporters: implications in morphine tolerance and abnormal Pain Sensitivity. *J Neurosci.* 2002; 22(18): 8312-8323.
 39. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science.* 1991; 251: 85-87.
 40. Peana AT, D'Aquila PS, Chessa ML, Moretti MD, Serra G, Pippia P. (-)-Linalool produces antinociception in two experimental models of pain. *Eur J Pharmacol.* 2003; 460: 37-41.
 41. Ichiro Y, Hitoo N, Tadashi M. Antagonism by naloxone of tolerance and dependence in mice given a single dose of morphine. *Japan J Pharmacol.* 1976; 29: 357-366.
 42. Kest B, Palmese CA, Hopkins E, Adler M, Juni A. Assessment of acute and chronic morphine dependence in male and female mice. *Pharmacol Biochem and Behav.* 2001; 70: 149-156.
 43. Arslan R, Bektas N, Ozturk Y. Antinociceptive activity of methanol extract of fruits of *Capparis ovate* in mice. *J of Ethnopharmacol.* 2010; 131: 28-32.
 44. Trang T, Kodlic P, Kawaja M, Jhamandas K. Attenuation of opioid analgesic tolerance in P75 neurotrophin receptor null mutant mice. *Neurosci Lett.* 2009; 451: 69-73.
 45. Davis AM, Inturrisi CE. D-methadone blocks morphine tolerance and NMDA-induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Therap.* 1999; 289: 1048-1053.
 46. Holtman JR, Wala EP. Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats. *Anesthesiol.* 2007; 106: 563-71.
 47. Blake AD, Bot G, Freeman JC, Reisine T. Differential Opioid Agonist Regulation of the Mouse μ Opioid Receptor. *J. Biol Chem.* 1997; 272 (2): 782-790.

Daneshvar

Medicine

Scientific-Research
Journal of Shahed
University
Twentieth Year,
No.104
April- May, 2013

Received: 2013/4/11

Last revised: 2013/5/8

Accepted: 2013/6/2

The effect of hydro-alcoholic extract of *Lavandula officinalis* aerial part on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence in male mice

Batoul Rahmati^{1*}, Ahmad Baik Khormaizi², Mohsen Khalili³, Mehrdad Roghani³, Fariba Ansari⁴

1. Assistant Professor - Neurophysiology Research Center and Department of Physiology, Shahed University, Tehran, Iran.
2. M. Sc. student of Physiology - Department of Physiology, Shahed University, Tehran, Iran.
3. Professor- Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.
4. B. Sc. - Department of Physiology, Shahed University, Tehran, Iran.

E-mail: batrahmati@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Tolerance and dependence are two major problems of chronic opioids use. Repeated application of *Lavandula officinalis* has been recommended for a long time in Iranian traditional medicine for some of nervous disorders like epilepsy and dementia. Since anti-convulsant drugs are beneficial in treatment of morphine dependence and with regard to anti-convulsant effects of *Lavandula officinalis*, the effects of *Lavandula officinalis* extract (LOE) was studied on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence and it was compared with methadone.

Materials and Methods: Morphine was injected either acutely (100 mg/kg) or chronically, with gradually increasing doses twice daily for 7 days, except in 8th day in which morphine was administrated at a single dose (100 mg/kg). In either acutely or chronically with saline, LOE 200 mg/kg, LOE 400 mg/kg, methadone 5 mg/kg, methadone + LOE 200, methadone + LOE 400 was administrated 60 min prior to morphine injection. Morphine tolerance was measured by tail immersion test, before and after administration of morphine in test day. Morphine dependence was also evaluated by counting the number of jumps after injection of naloxone (5 mg/kg) in test day. All drugs were given at a volume of 0.3 ml intraperitoneally.

Results: LOE and methadone significantly decreased acquisition (but not expression) of morphine tolerance and dependence ($p < 0.05$). Chronic administration of LOE but not methadone reduced physical dependence induced by single dose of morphine ($p < 0.05$).

Conclusion: Chronic administration of *Lavandula officinalis* inhibits morphine tolerance and dependence in mice better than methadone.

Key words: *Lavandula officinalis*, Morphine tolerance and dependence, Mice, Methadone.