

تأثیر عصاره اتانولی گیاه شوید (*Anethum graveolens*)

## بر علائم قطع مصرف مورفین در موش های نر معتاد

## نژاد NMRI

الهام بختیاری، نامدار یوسف وند<sup>\*</sup>، کاظم حاتمی

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۳/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۴/۱۴

## چکیده:

**زمینه و هدف:** گیاهان دارویی با داشتن مواد مؤثر طبیعی، می‌توانند با عوارض جانبی کمتر از داروهای با ترکیب‌های شیمیایی در کاهش علائم سندرم ترک و در نتیجه درمان اعتیاد موثر باشند. در سال‌های اخیر اثرات ضد التهابی، ضد دردی و ضد اضطرابی گیاه شوید گزارش شده است. هدف از مطالعه حاضر تعیین اثر عصاره اتانولی گیاه شوید بر تعداد پرش‌ها، ایستادن روی دو پا اختلالاتو صعود از دیوار، ناشی از قطع مصرف در موش‌های نر معتاد به مورفین بود.

**روش بررسی:** این مطالعه تجربی بر روی ۲۱ سر موش کوچک نر نژاد NMRI انجام شد. حیوانات به سه گروه تقسیم شدند: گروه ۱ به عنوان دریافت کننده سالین + نالوکسان (SN)، گروه ۲ دریافت کننده مورفین + سالین + نالوکسان (MSN)، گروه ۳ دریافت کننده مورفین + عصاره اتانولی شوید (۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی) + نالوکسان (MDN) در نظر گرفته شدند. هم‌زمان با هر بار تزریق مورفین، یک بار تزریق عصاره شوید انجام می‌شد. به منظور القای وابستگی و ایجاد اعتیاد به مورفین به مدت چهار روز و برای ده نوبت، حیوانات دوزهای افزایشده از مورفین را دریافت کردند (به ترتیب روزهای اول تا سوم ۱۰، ۲۰، ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم و تک دوز ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز چهارم). جهت القای سندروم ترک، دو ساعت پس از آخرین تزریق مورفین، نالوکسان با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی، تزریق شد. تعداد پرش‌ها، ایستادن روی دو پا و صعود از دیواره ظرف به مدت ۳۰ دقیقه شمارش شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار گراف پد پریم تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** تزریق عصاره اتانولی گیاه شوید به صورت معنی‌دار موجب کاهش تعداد پرش ناشی از تزریق نالوکسان در موش‌های معتاد شد ( $P < 0.001$ )، اما در رفتارهای ایستادن روی دو پا و صعود از دیواره ظرف، اختلاف معنی‌داری با گروه دریافت کننده مورفین مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌ها نشان می‌دهد که عصاره اتانولی شوید می‌تواند موجب کاهش تعداد پرش ناشی از تزریق نالوکسان شود، بنابراین عصاره اتانولی شوید ممکن است در کاهش علائم قطع مصرف مورفین تأثیر داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: سندروم ترک، عصاره اتانولی شوید، مورفین، نالوکسان

<sup>\*</sup> نویسنده مسئول: نامدار یوسف وند، کرمانشاه، دانشگاه رازی، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

Email: yousofnam@yahoo.com

## مقدمه

مصرف مکرر اوپیوئیدهایی مانند مورفین، به منظور بهبود درد و یا برای کسب لذت، باعث می‌شود که مکانیسم‌های سازشی در سیستم عصبی مرکزی وارد عمل شده و منجر به تغییرات کوتاه و یا طولانی مدت در عملکرد نوروهای حساس به اوپیوئیدها و شبکه‌های عصبی شوند که تحمل و وابستگی از جمله پیامدهای این تغییرات به شمار می‌رود (۱ و ۲). اعتیاد (وابستگی به اوپیوئیدها) یک مشکل جهانی است که پیامدهای ناگوار فردی، اجتماعی، اقتصادی و بهداشتی را به دنبال دارد (۳).

مورفین از جمله داروهای اوپیوئیدی و آلکالوئید اصلی ماده مخدر تریاک است که خواص اعتیادآوری بالایی را از خود نشان می‌دهد. امروزه در پزشکی به منظور کاهش دردهای حاد و مزمن از مورفین به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود، اما از طرف دیگر، مصرف مورفین همانند سایر داروهای اعتیادآور می‌تواند سبب سرخوشی و یا بروز رفتارهای منفی همچون علائم سندروم محرومیت شود (۴ و ۵). در انسان و حیوان وابسته به مورفین، به دنبال قطع مصرف دارو، سندروم محرومیت با بروز علائمی مانند تشنج، تهوع و استفراغ، اسهال، تحریک‌پذیری شدید، درد و افزایش فشارخون ظاهر می‌شود (۶). این علائم سخت و دردناک، از جمله مهم‌ترین دلایل عدم تمایل افراد معتاد به ترک استفاده از مواد مخدر می‌باشند (۷). با توجه به مشکلات موجود در درمان و ترک اعتیاد و همچنین مسئله

تحمل به مورفین و عوارض جانبی این قبیل داروها، رویکرد جدید درمانی با کمترین عوارض جانبی الزامی است (۳).

تجربه چند دهه اخیر نشان داده است که داروهای صنعتی که برای ترک اعتیاد به مورفین به کار گرفته می‌شوند، با تمام کارایی خود عوارض جانبی ناگوار و نامطلوبی به همراه داشته و درمان‌های موجود اثر بخشی کمی دارند (۸). از طرفی، گیاهان دارویی، دارای مواد مؤثر طبیعی می‌باشند که می‌توانند با هزینه و عوارض جانبی کمتر از داروهای با ترکیب‌های شیمیایی بر روی اعمال بیوشیمیایی بدن اثر نموده و روان، رفتار، هیجانات و سایر مشکلات معتادان را تحت تأثیر قرار داده و در کاهش علائم سندرم ترک و در نتیجه برای درمان اعتیاد مؤثر باشند (۹). تا به حال مطالعه‌های علمی بسیار اندکی در زمینه تأثیر گیاهان دارویی در کاهش علائم سندرم ترک در انسان انجام شده است. یافتن ترکیب گیاهان دارویی مناسب به همراه دوز مؤثر آنها برای کاهش علائم سندرم قطع مورفین در موش‌های آزمایشگاهی که شامل؛ کاهش وزن، لرزش بدن، اسهال، تحریک‌پذیری، دندان‌ساییدن، لیسیدن آلت تناسلی، افتادگی پلک و بی‌قراری می‌باشد، می‌تواند مبنایی برای مطالعه‌های انسانی و کمک به ترک اعتیاد در افراد معتاد به مورفین باشد (۱۰).

نتایج حاصل از پژوهش‌های قبلی نشان داده است که مصرف گیاهان دارویی می‌تواند علائم ناشی از قطع مصرف مواد مخدر را کاهش دهد (۱۱)،

شده از حیوانخانه گروه زیست شناسی دانشگاه رازی کرمانشاه استفاده شد. موش‌ها در قفس‌های مخصوص و تحت شرایط محیطی و درجه حرارت مطلوب تقریباً ۲۵-۲۲ درجه سلسیوس و ۱۲ ساعت روشنایی - ۱۲ ساعت تاریکی، در حالی که آب و غذا به طور آزادانه در دسترس داشتند، نگهداری شدند. نگهداری حیوانات آزمایشگاهی مطابق با راهنمای انستیتوی ملی سلامت انجام شد (۱۵). استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در این مطالعه با رعایت دستورالعمل ۱۰ ماده‌ای اخلاق در مورد استفاده و مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی مصوب کمیته اخلاق پزشکی کشور که بر اساس پروتکل هلسینکی تدوین شده است، میسر شد.

حیوانات به طور تصادفی به سه گروه هفت‌تایی تقسیم شدند. گروه یک دریافت‌کننده سالین + نالوکسان (SN)، گروه دوم دریافت‌کننده مورفین + سالین + نالوکسان (MSN) و گروه سوم دریافت‌کننده مورفین + عصاره اتانولی شوید + نالوکسان (MDN).

ابتدا گیاه شوید از مزارع اطراف کرمانشاه تهیه و جمع‌آوری شد و پس از تأیید به وسیله کارشناس سیستماتیک گیاهی دانشگاه رازی کرمانشاه به منظور تهیه عصاره هیدروالکلی مورد استفاده قرار گرفت. ساقه و برگ گیاه شوید در دمای محیط و به دور از نور خورشید خشک گردید. سپس ساقه و برگ خشک شده به وسیله دستگاه خردکننده پودر شد. میزان ۲۰۰ گرم از پودر گیاه در درون یک ارلن یک لیتری ریخته شد و به آن الکل اتیلیک ۷۰ درصد اضافه

هم‌چنین مفید بودن داروها و ترکیب‌های ضد درد گیاهی در درمان وابستگی به مورفین و سندروم محرومیت گزارش شده است (۱۲). در طب سنتی از خواص ضد‌دردی شوید هم ذکر شده است (۱۳) با توجه به این سوابق، در بررسی حاضر از گیاه شوید استفاده شد.

شوید با نام علمی *Anethum graveolens* از تیره چتریان است، گیاهی معطر، دارای ساقه تو خالی، راست و منشعب، یک ساله و به ارتفاع ۳۰ تا ۴۰ سانتی‌متر است. شوید در درمان سوء هاضمه، نفخ و اسپاسم به کار رفته و هم‌چنین اثرات ضد درد، محرک ترشح شیر و کاهش چربی خون از آن گزارش شده است (۱۳). ترکیب‌های شیمیایی عصاره شوید شامل: دکارون، لیمونن، آلفا فلاندرن، ترپنوئیدها، دی هیدروکارون، آپپول، کومارین، کامپرول، ویسینین، میریستیسین و سایر فلاونوئیدها می‌باشد (۱۴).

بنابراین بر اساس اثرات ضد‌دردی و ضد اضطرابی گیاه شوید و نیز مواد مؤثره مختلف موجود در این گیاه، تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه شوید ممکن است بر علایم ناشی از قطع مصرف مواد مخدر از جمله مورفین اثر داشته باشد، لذا هدف از این مطالعه، بررسی اثرات عصاره اتانولی شوید بر علائم ناشی از قطع مصرف ماده مخدر مورفین بود.

### روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۲۱ سر موش کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI با وزن ۳۰-۲۵ گرم تهیه

شد، به گونه‌ای که سطح پودر را کامل بپوشاند و پودر گیاه در آن غوطه ور شود، سپس درب ارلن را با نسکو فیلم کاملاً مسدود شد. ترکیب حاصل به مدت ۷۲ ساعت در این وضعیت باقی ماند. در طی این زمان هر ۱۲ ساعت یک بار ظرف محتوی ترکیب کاملاً تکان داده شد و در مرحله بعد ترکیب حاصله با کاغذ صافی واتمن نمره یک به منظور جدا کردن تفاله گیاهی، تصفیه شد. سپس به تفاله باقی مانده، الکل ۷۰ درصد اضافه و بعد از ۱۲ ساعت صاف گردید. در مرحله بعد، محلول صاف شده مرحله اول و دوم را بوسیله دستگاه روتاری در دمای ۶۰ درجه سلیسیوس و سرعت چرخش ۱۱۰ دور در دقیقه تا یک سوم حجم اولیه تغلیظ شد. محلول به دست آمده در پتری دیش ریخته و بر روی هیتر برقی با حرارت غیر مستقیم با دمای زیر ۵۰ درجه سلیسیوس و شرایط استریل خشک گردید. پودر حاصل تا زمان آزمایش در فریزر نگهداری شد (۱۶).

به منظور القای وابستگی و ایجاد اعتیاد به مورفین به مدت چهار روز و برای ده نوبت، حیوانات دوزهای افزایشده از مورفین را دریافت کردند، به این صورت که آنها روز اول سه نوبت با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، روز دوم سه نوبت با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و روز سوم هم سه نوبت با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن مورفین به صورت زیر جلدی تیمار شدند. صبح روز چهارم یک دوز نهایی ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از مورفین را دریافت کردند. برای القای ترک

مورفین، حیوانات دو ساعت پس از دریافت آخرین دوز مورفین، نالوکسان را با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی دریافت کردند (۱۷).

حیوانات عصاره هیدروالکلی شوید را با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن با حجم تزریقی ۰/۳ میلی‌لیتر به صورت داخل صفاقی، هم زمان با تزریق مزمن مورفین (سه بار در روز) به مدت سه روز دریافت کردند. روز آخر نیز حیوانات آخرین تزریق عصاره را همراه با مورفین دریافت کردند و دو ساعت بعد به آنها نالوکسان تزریق شد (۲۰-۱۸). جهت بررسی رفتاری، حیوانات بلافاصله پس از دریافت نالوکسان در استوانه شیشه‌ای گذاشته شدند و به مدت ۳۰ دقیقه رفتارهای پرش، ایستادن روی دو پا و تلاش برای صعود از دیواره در آنها بررسی شد (۱۹). داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار گراف پد پریزم و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب توکی تجزیه و تحلیل شدند.

#### یافته‌ها

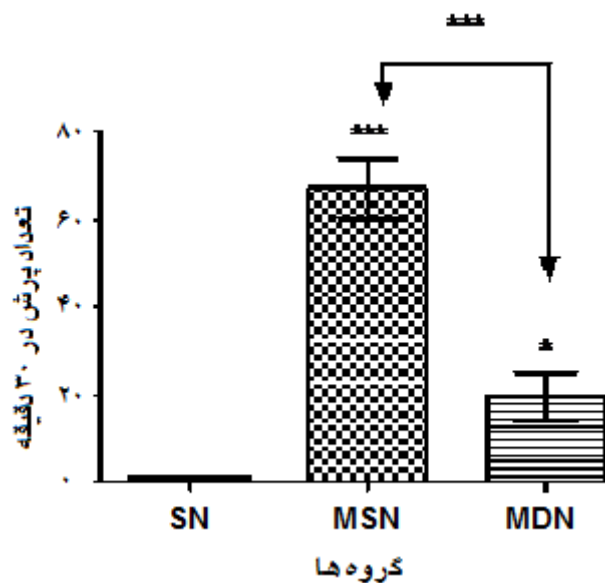
نمودار ۱ به بررسی تعداد پرش‌های ناشی از تزریق نالوکسان می‌پردازد. همان‌طور که در نمودار شماره ۱ ملاحظه می‌شود در گروه دریافت‌کننده سالین+ نالوکسان پرش خاصی مشاهده نشد و این نشان دهنده عدم وابستگی است که به دلیل عدم تزریق مورفین در این گروه بود. از سوی دیگر

نالوکسان و گروه مورفین+ شوید+ نالوکسان در تعداد رفتارهای صعود از دیواره اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

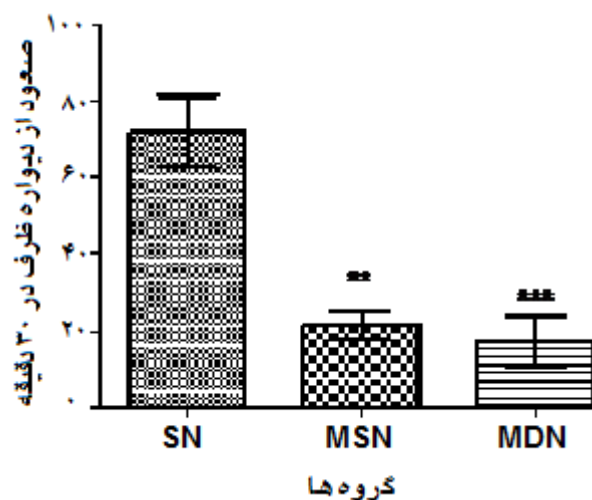
نمودار ۳ تعداد رفتارهای ایستادن روی دو پا را در حیوانات مورد آزمایش نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود تعداد رفتارهای ایستادن روی دو پا در گروه دریافت‌کننده مورفین+ سالین+ نالوکسان نسبت به گروه سالین+ نالوکسان کاهش معنی‌داری نشان داد ( $p < 0/05$ )، اما بین گروه دریافت‌کننده مورفین+ شوید+ نالوکسان در مقایسه با گروه سالین+ نالوکسان اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید. همچنین بین تعداد رفتار ایستادن روی دو پا در گروه دریافت‌کننده مورفین+ سالین+ نالوکسان در مقایسه با گروه مورفین+ شوید+ نالوکسان اختلاف معنی‌دار نبود.

مشاهده می‌شود که تعداد پرش‌های ناشی از تزریق نالوکسان در گروه دریافت‌کننده مورفین+ شوید نسبت به گروه دریافت‌کننده مورفین+ سالین کاهش یافته است و با آن اختلاف معنی‌داری دارد ( $p < 0/001$ ).

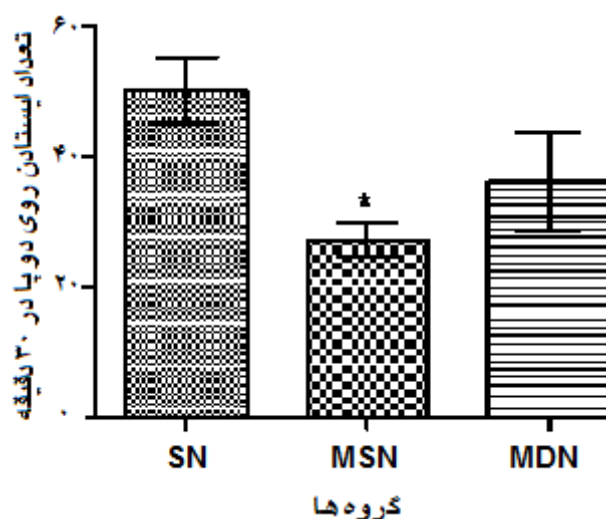
نمودار ۲ به بررسی تعداد رفتارهای صعود از دیواره ظرف می‌پردازد. همان‌طور که در نمودار مشاهده می‌شود تعداد رفتارهای صعود از دیواره در گروه‌های دریافت‌کننده مورفین در مقایسه با گروه سالین کاهش معنی‌داری نشان داده، به این صورت که تعداد صعود در گروه دریافت‌کننده مورفین+ سالین+ نالوکسان در مقایسه با گروه سالین+ نالوکسان اختلاف معنی‌داری دارد ( $p < 0/001$ )، در گروه دریافت‌کننده مورفین+ شوید+ نالوکسان در مقایسه با گروه سالین+ نالوکسان اختلاف معنی‌داری وجود دارد ( $p < 0/001$ )، اما بین گروه مورفین+ سالین+



نمودار ۱: اثر عصاره اتانولی گیاه شوید بر تعداد پرش ناشی از تزریق نالوکسان؛ مقادیر به صورت میانگین ± میانگین انحراف از معیار بیان شده‌اند؛  $p < 0/05$  \* و  $p < 0/001$  \*\*. گروه دریافت‌کننده سالین+ نالوکسان=SN، گروه دریافت‌کننده مورفین+ سالین+ نالوکسان=MSN. گروه دریافت‌کننده مورفین+ عصاره اتانولی شوید+ نالوکسان=MDN.



نمودار ۲: اثر عصاره اتانولی گیاه شوید بر تعداد رفتارهای صعود از دیواره ظرف ناشی از تزریق نالوکسان؛ مقادیر به صورت میانگین ± میانگین انحراف از معیار بیان شده اند؛  $p < 0.01$ ،  $***p < 0.001$



نمودار ۳: اثر عصاره اتانولی گیاه شوید بر تعداد رفتارهای ایستادن روی دویا ناشی از تزریق نالوکسان. میانگین ± میانگین انحراف از معیار بیان شده‌اند.

اضطراب کاندیداهای خوبی برای این نوع تحقیق‌ها می‌باشند. هدف از مطالعه حاضر تعیین اثر عصاره اتانولی گیاه شوید بر تعداد پرش‌ها، ایستادن روی دویا و صعود از دیوار، ناشی از قطع مصرف در موش‌های نر معتاد به مورفین بود.

## بحث

مشکلات موجود در درمان و ترک اعتیاد و عوارض جانبی داروهای صنعتی ترک اعتیاد رویکردهای جدید درمانی با کمترین عوارض جانبی را مطرح و الزامی می‌کنند. رجوع به طب سنتی و شناسایی گیاهان دارای خواص ضد درد و ضد

است. تزریق داخل صفاقی عصاره آبی (۵۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) و عصاره هیدروالکلی (۴۰۰ تا ۲۵۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) گیاه شوید باعث افزایش مدت زمان تأخیری تا مرحله اول و پنجم تشنج حاصل از پنتیلین تترازول می‌شود، هم‌چنین تأخیر در تشنج دال بر اثر حفاظتی عصاره شوید بر سیستم عصبی تلقی می‌شود (۲۴). از آنجا که نشانگان ترک اعتیاد متأثر از درگیری سیستم عصبی بر اثر اعتیاد است، لذا از این منظر شاید بتوان گفت که عصاره شوید هم احتمالاً در ترک اعتیاد اثر حفاظتی بر سیستم عصبی دارد. عصاره هیدروالکلی و آبی شوید با جلوگیری از ورود کلسیم به سلول‌های عضله صاف موجب کاهش انقباضات و اسپاسم می‌شود (۲۶ و ۲۵). از این رو مواد موجود در عصاره شوید احتمالاً به وسیله مسدود کردن کانال‌های کلسیمی و یا کاهش فعالیت کانال‌های کلسیمی، ورود کلسیم و یا سدیم/کلسیم به نورون‌ها را کاهش می‌دهند و از شدت تشنجات ناشی از تزریق پنتیلین تترازول می‌کاهند. دکارون موجود در عصاره شوید از دسته خانواده بزرگ ترپنوئیدها می‌باشد که ساختار شیمیایی هیدروکربنی دارند. مونوترپن‌ها دارای خواص دارویی ضد دردی، ضد تشنجی و ضد التهابی هستند (۲۷). نقش ضد تشنجی دکارون در تحقیقات قبلی مشخص شده است (۲۸). در تحقیقات آلمیدا و همکاران گزارش شده است که اپوکسی کارون می‌تواند با کاهش فعالیت کانال‌های کلسیمی، ورود کلسیم و یا سدیم/کلسیم به نورون‌ها از ایجاد تشنجات کلونیک جلوگیری کند (۲۹). در مطالعه‌هایی که

یافته‌های این بررسی نشان داد که تزریق عصاره اتانولی شوید با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن همراه با تزریق مورفین، تعداد پرش‌های ناشی از تزریق نالوکسان را به طور معنی‌داری کاهش داد، اما در تعداد رفتارهای صعود از دیواره ظرف اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های دریافت کننده مورفین مشاهده نشد. در رفتار ایستادن روی دو پا گروه دریافت کننده مورفین + سالین + نالوکسان نسبت به سایر گروه‌ها رفتار کمتری را نشان داد.

تجویز و مصرف مزمن داروهای اوبیوئیدی سبب ایجاد وابستگی جسمی می‌شود، هر چه وابستگی به دارو بیشتر باشد، علائم مشاهده شده در اثر ترک مصرف مواد مخدر نیز بیشتر خواهد بود (۲۲-۲۱).

با بررسی سوابق، روشن شد که مطالعه خاصی در خصوص تأثیر شوید یا عصاره آن بر روی اعتیاد، ترک و علائم ترک اعتیاد صورت نگرفته است و مطالعه حاضر برای اولین بار نقش عصاره اتانولی شوید بر سندروم ترک اعتیاد را گزارش می‌کند. بنابراین رویکرد مقابله‌ای و بحث بر انگیز، مبتنی بر گزارش‌هایی است که تأثیر عصاره گیاهانی بر ترک اعتیاد بررسی کرده‌اند که یا دارای ترکیب‌های مشابه با شوید در عصاره خود می‌باشند و یا بر عارضه تشنج عصبی (که به نوعی با عوارض ترک اعتیاد مکانیسم مشابهی دارد) مؤثرند و مکانیسم تأثیر را به وجود آن ترکیب‌ها نسبت داده‌اند. با این وجود برای خود گیاه شوید اثر ضد تشنجی گزارش شده

به وسیله رحمتی و همکاران و هم‌چنین پارک و همکاران انجام شده است نقش ترکیب‌های مونوترپنی موجود در عصاره‌ی اتانولی بعضی از گیاهان با واسطه اثر بر کانال‌های سدیمی و کلسیمی در تخفیف علایم ناشی از ترک مصرف مواد مخدر نشان داده شده است و عصاره این گیاهان باعث کاهش رفتارهای متعاقب ترک اعتیاد شده است (۳۰ و ۳۱). بر اساس گزارش رحمتی و همکاران عصاره اتانولی گیاه اسطوخودوس، تشنج‌های ناشی از تزریق پنتیلین تترازول را کاهش می‌دهد که این خصوصیت را به ترکیب ترپنوییدی لینالول نسبت داده‌اند (۳۰). با وجود این، گزارش شده که بخار روغن گیاه اسطوخودوس باعث کاهش تشنج‌های ناشی از تزریق پنتیلین تترازول می‌شود و این اثرات را نیز به لینالول نسبت داده‌اند (۳۲). از آنجا که لینالول از دسته ترکیب‌های ترپنوییدی است که عصاره شوید نیز واجد آن است و اثرات کاهش دهندگی عصاره شوید بر تشنجات ناشی از تزریق پنتیلین تترازول نیز گزارش شده است (۲۷ و ۲۸)، لذا جمع‌بندی این گزارش‌ها حاکی از امکان یک اثر مشترک و ارتباط احتمالی بین کاهش تشنج و کاهش علایم ترک مورفین می‌باشد. مکانیسم اثر آن چنین توجیه می‌شود که ماده لینالول موجود در این گیاه می‌تواند با گیرنده‌های گابا A برهم کنش داشته باشد و پاسخ این گیرنده‌ها را به گابا تقویت کند (۳۳). از سوی دیگر داروهایی از قبیل: بنزودیازپین‌ها که اثرات مشابه روی سیستم گابا‌رژیک دارند و می‌توانند تشنجات ناشی از تزریق

پنتیلین تترازول را کاهش دهند، می‌توانند علایم ترک مورفین را نیز کاهش دهند (۳۴).

مطالعه‌های گذشته نشان می‌دهد که بسیاری از فلاونوئیدها برگیرنده‌های اوپیویدی تأثیر دارند و اثر ضددردی مرکزی نشان داده‌اند. علاوه بر این، مواد ترپنی به عنوان آگونیست نسبی گیرنده‌های بنزودیازپینی شناخته شده‌اند و می‌توانند علایم سندرم محرومیت از مورفین را بهبود بخشند (۳۱). کامفر موجود در عصاره اتانولی گیاه مهرخوش یکی از مونوترپن‌ها است. بر اساس مطالعه حسین‌زاده و همکاران بر روی اثرات گیاه مهرخوش بر کاهش رفتارهای ترک، بیان شد که کامفر می‌تواند از طریق کاهش کلسیم داخل سلولی، مکانیسم‌های دخیل در بهبود علایم سندرم محرومیت از مورفین در موش را فعال کند و میزان بروز این علایم به خصوص تعداد رفتارهای پرش ناشی از تزریق نالوکسان را به میزان ۷۴ درصد کاهش دهد (۳۶ و ۳۵) و این اثر را به وجود ترکیب‌های ترپنوییدی نسبت داده‌اند. از مقایسه نتایج به دست آمده آن پژوهش با نتایج مطالعه حاضر، می‌توان بیان کرد که نتایج به دست آمده از اثرات عصاره اتانولی گیاه مهرخوش بر سندرم ترک مورفین به خصوص تعداد رفتارهای پرش ناشی از تزریق نالوکسان با توجه به وجود ترکیبات ترپنوییدی در آن، می‌تواند تأیید‌کننده اثرات احتمالی ترکیب‌های ترپنوییدی موجود در عصاره اتانولی شوید مورد آزمایش در بهبود علایم سندرم محرومیت از مورفین باشد.



مشابهت در روش آزمایش و همچنین استفاده از گیاه حاوی ترکیب‌های ترپنوئیدی به وسیله این محققان، نتایج حاصل از آن گزارش با نتایج پژوهش حاضر همخوانی ندارد.

احتمال می‌رود که اثرات عصاره اتانولی شوید بر علائم ناشی از ترک مصرف مورفین به دلیل وجود ترکیب‌های خاص در آن خصوصاً مونوترپن‌ها و فلاونوئیدها باشد. به نظر می‌رسد که کارون که یک مونوترپن است می‌تواند به طور مشابه با دیگر مونوترپن‌ها از طریق تقویت گیرنده‌های گابا و یا کاهش میزان کلسیم داخل سلولی و یا سایر مکانیسم‌ها نقش مهمی در کاهش علائم ناشی از ترک مصرف مورفین داشته باشد که به نحوی می‌تواند تأیید کننده اثرات گیاهان دارویی حاوی ترپنوئیدها بر علائم سندرم ترک مورفین باشد. البته با وجود چند گزارش موافق در این خصوص (۳۲-۲۷) و یک گزارش ناهمخوان (۳۹) برای روشن شدن این موضوع نیاز به تحقیق‌های بیشتری در خصوص تأثیر مواد ترپنوئیدی بر علائم ترک می‌باشد، لذا پیشنهاد می‌شود موضوع تأثیر اجزای تشکیل دهنده عصاره گیاه بر اعتیاد و ترک آن مورد بررسی بیشتری قرار گیرد.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره اتانولی شوید بعضی از علائم ناشی از قطع مصرف مورفین را تعدیل می‌نماید و بر بعضی دیگر از علائم ترک اعتیاد تأثیر ندارد که یکی از مهم‌ترین علائم، تعداد

در مطالعه‌ای که بر روی اثر عصاره آبی تخم گیاه خرفه بر علائم ناشی از قطع مورفین در موش کوچک آزمایشگاهی با روش مشابه آزمایش حاضر انجام شد، حاکی از آن است که گروه‌های دریافت کننده عصاره، علائم کمتری از قطع مصرف مورفین ناشی از تزریق نالوکسان را نشان داده و به صورت وابسته به دوز رفتار پرش را کاهش داده است (۳۷). نتایج حاصل از اثر گیاه خرفه بر کاهش تعداد پرش‌های ناشی از تزریق نالوکسان در موش‌های معتاد، با نتایج حاصل از پژوهش حاضر برابری می‌کند و قابل مقایسه است. همچنین در پژوهشی دیگر که بر روی اثر عصاره اتانولی گیاه رزماری بر قطع مصرف مورفین در موش کوچک آزمایشگاهی انجام شد، نشان داده‌اند که عصاره اتانولی رزماری باعث کاهش تعداد ۸۴ درصدی پرش‌های ناشی از تزریق نالوکسان شده است که اثرات آن را ناشی از مسیرهای گابا آرژیک دانسته‌اند (۳۸)، بر این اساس می‌توان گفت که نتایج حاصل از آن پژوهش با نتایج تأثیر عصاره شوید بر میزان رفتار پرش البته در دو گیاه مختلف، با بعضی ترکیب‌های مشابه، همخوانی دارد، اما پژوهشی دیگر تأثیر دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی بخش‌های هوایی گیاه سکبینه بر تعداد پرش ناشی از تزریق نالوکسان در موش سوری معتاد را بررسی کرده و بیان شده که این گیاه با وجود دارا بودن ترکیب‌های ترپنوئیدی بر تعداد پرش‌های ناشی از تزریق نالوکسان در موش سوری معتاد مؤثر نبوده است (۳۹)، حال آنکه با وجود

پرش‌های ناشی از تزریق نالوکسان است. تأثیر عصاره شوید در کاهش تعداد پرش‌ها شاید ناشی از وجود مونوترپن‌هایی از قبیل؛ د- کارون باشد. البته اثبات نهایی و قطعی این تأثیر نیازمند تحقیقات بیشتر در این زمینه است. با توجه به دیگر اثرات گیاه شوید فقط می‌توان احتمال داد که اثرات کاهش علائم سندرم ترک ممکن است به واسطه ترپنوئیدهای موجود در آن باشد که برای اثبات این موضوع، آزمایش‌های تکمیلی در خصوص بررسی اثرات مستقیم خود ترکیب‌های ترپنوئیدی موجود در گیاه شوید در اثبات و یا رد این احتمال کمک خواهد کرد.

#### تقدیر و تشکر

این تحقیق با هزینه شخصی انجام شده است. از مسئولین آزمایشگاه فیزیولوژی گروه بیولوژی دانشکده علوم دانشگاه رازی که امکانات آزمایشگاه را در اختیار قرار دادند تشکر می‌شود.

## REFERNSES

- 1.Katzung B, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. 12<sup>th</sup> ed. New York: Lange Medical Books/McGrawHill Publication; 2012; 545-55.
- 2.Williams JT, Christie MJ, Mazoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev* 2001; 81(1): 299-330.
- 3.World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO Press; 2009; 111-12.
- 4.Rothwell PE, Thomas MJ, Gewirtz JC. Distinct profiles of anxiety and dysphoria during spontaneous withdrawal from acute morphine exposure. *Neuro Psychopharmacol* 2009; 34(10): 2285-95.
- 5.Tripathi KD. Essentials of Medical Pharmacology. 5<sup>th</sup> ed. India: Jaypee Press; 2003; 419-34.
- 6.Jolas T, Nestler EJ, Aghajanian GK. Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an up-regulation of the cyclic AMP pathway. *Neurosci* 2000; 95(2): 433-43.
- 7.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): 253-61.
- 8.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. *J Neurosci* 2002; (22): 1914-21.
- 9.Rahimi A, Khastoo G, Fekri M, Akhoondzade S. Treatment of addiction by medicinal herbs sellers in Tehran. *J Hakim Res* 2008; 11(3):9-11.
- 10.Gheibi N, Jaffari H, Miri SR, Abbsai E, Khalili M, Jahani H. Effect of trachyspermum copticum (L.) Link microinjection in nucleus reticularis paragigantocellularis on morphine's withdrawal syndrome sings. *JMP* 2007; 3(23): 58-64.
- 11.Saraei H, Faghih-Monzavi Z, Fatemi SM, Pashaei-Rad S, Shams J, Ghoshooni H. Effects of Papaver rhoeas extract on the expression and development of morphine – induced behavior sensitization in mice. *Physiol and Pharmacol* 2006; 6(2): 151-8.
- 12.Mehrabani M, Modirian E, Ebrahim Abadi AR, Vafazadeh J, Shahnavaaz S, Heidari MR. Study of the effects of hydro-methanol extracts of lavandula vera DC and Cuscuta epithimum Murr on Seizure Induced by Pentylentetranzol in Mice. *J Kerman Univ Med Sci* 2006; 1: 25-32.
- 13.Zargari A. Medicine plants. 6<sup>ed</sup>. vol 2. Tehran University Publication; 1996. pp: 528 – 531. [Persian].
14. Ishikawa T, Kudo M, Kitajima J. Watersoluble constituents of dill. *Chem Pharm Bull* 2002; 50 (4): 501 -7.
- 15.Francis S. National Institutes of Health (NIH) [Internet]. Place Unknown: US. Department of Health and Human Services; 1887[updated November 10, 2014]. Available from: <http://www.nih.gov>
- 16.Shakiba Dastgerdi A, Rafieian- kopaei M, Jivad N, Sedehi M, Yousefi Darani M, Shirani F. Effect of hydroalcoholic extract of Anethum graveolens leaves on time response to pain stimuli in mice. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2013; 15(2): 70-6.
- 17.Kest B, Hopkins E. Morphine tolerance after chronic intracerebroventricular injection in male and female mice. *Br Res* 2001; 892: 208-10.
- 18.Honarvaran F, Kesmati M, Esmaili ME, Jafari H, Jahani Hashemi H, Abasi E. Effect of Matricaria Chamomilla Extract on morphine withdrawal symptoms in male adult mice. 3<sup>rd</sup> ed. National Congress on Addiction; Yazd, Iran, 26-28 Jan 2005; 121- 8.
- 19.Gomaa A, Hashem T, Mohamed M, Ashry E. Matricaria chamomilla extract inhibits both development of morphine dependence and expression of abstinence syndrome in Rats. *J Pharmacol Sci* 2003; 92: 50-5.
- 20.Kesmati M, Izadi L, Morad- Soltan M. Effect of *matricaria recutita* hydroalcoholic extract on anxiety behavior in mice by hole-board test. *ZJRMS* 2014; 16(3): 21-4.
- 21.Hyytia P, korpi E. Effects of continuous opioid receptor blockade on alcohol intake and up-regulation of opioid receptor subtype signaling in a genetic model of high alcohol drinking. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999; 360: 391-401.
- 22.Kest B, Palmese CA, Hopkins E, Adler M, Juni A, Mogil JS. Naloxoneprecipitated withdrawal jumping in inbred mouse strains: evidence for common genetic mechanisms in acute and chronic morphine physical dependence. *Neuroscience* 2002; 115: 463-9.
- 23.Koob G, Sanna P, Bloom N. Neuroscience of addiction. *Neuron J* 1999; 21: 467 –76.

24. Mohammadzadeh M, Pajhhan A, Mirnajafizadeh SJ, Rakhshani MH. Effects of the aqueous and alcoholic extracts of *anethum graveolens* L (dill) on Pentylenetetrazol-induced Seizures in Male Mice. J Rafsanjan Univ Med scie 2012; 11(1): 45-54.
25. Gharibnaseri MK, Heidari A. Antispasmodic effect of *anethum graveolens* fruit extract on rat ileum. Int J Pharmacol 2007; 3: 260-4.
26. Gharibnaseri MK, Mard SA, Farbood Y. Effect of anethum graveolens fruit extract on rat uterus contraction. IJBMS 2005; 8: 263-270.
27. Goncalves JC, Oliveira FDE, Benedito RB, de Sousa DP, de Almeida RN, de Araújo DA. Antinociceptive activity of (-) carvone: evidence of association with decreased peripheral nerve excitability. Biol Pharm Bull 2008; 31(5): 1017 – 20.
28. de Sousa DP, de Farias FF, de Almeida RN. Influence of the chirality of (R)-(-) and (S) – (+) – carvone in the central nervous system: a comparative study. Chirality 2007; 19(4): 246-48.
29. De Almeida RN, de Sousa DP, Nobrega FF, Claudino Fde S, Araujo AD. Anticonvulsant effect of a natural compound alpha, beta-epoxy-carvone and its action on the nerve excitability. Neurosci L 2008; 443(1): 51-5.
30. Rahmati B, Khormaizi A, Khalili M, Roghani M, Ansari F. The effect of hydro-alcoholic extract of *Lavandula officinalis* aerial part on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence in male mice. Sci-Res J Shahed Univ 2013; 104: 27-38.
31. Park TJ, Seo HK, Kang BJ, Kim KT. Noncompetitive inhibition by camphor of nicotinic acetylcholine receptors. Biochem Pharmacol 2001; 61: 787-93.
32. Yamada K, Mimaki Y, Sashida Y. Anticonvulsive effects of inhaling lavender oil vapour. Biol Pharm Bull 1994; 17: 359–60.
33. 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: 713-21.
34. 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.
35. Park TJ, Park YS, Lee TG, Ha H, Kim KT. Inhibition of acetylcholine-mediated effects by borneol. Biochem Pharmacol 2003; 65: 83-90.
36. Hosseinzadeh H, Ramazani M, Ghorbani M. Effect of plant extracts and fractions Mehr Khowsan on morphine withdrawal syndrome in rats. J Med Plants 2007; 6(21): 48-60.
37. Miladi Gorji H, Vafaei AA, Taherian AA, Vaezi T. The effects of aqueous extracts of *purtulaca oleracea* on withdrawal syndrome in mice. Sci J Med Plants 2009; 8(29): 51- 7.
38. 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.
39. 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 Res Med Sci 2011; 34(4): 225-30.

# The Effects of Ethanolic Extract of Dill (*Anethum graveolens*) on Morphine Withdrawal Symptoms in Addicted Male NMRI Rats

Bakhtiyari E, Yousofvand N<sup>\*</sup>, Hatami K

Department of Biology, Faculty of Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran

Received: 1 Jun 2016 Accepted: 4 Jul 2016

## Abstract

**Background & aim:** Medicinal herbs with natural materials can be effective and have fewer side effects than drugs with chemical composition in reducing withdrawal symptoms and are more effective in treating addiction. In recent years, anti-inflammatory, analgesic and anti-anxiety effects of Dill has been reported. The purpose of this study was to determine the effect of Dill ethanol extract on some withdrawal syndrome behaviors such as jumping, standing, climbing in male mice addicted to morphine.

**Methods:** The present experimental study was conducted on 21 male NMRI mice with weighting 25 to 30 gr. Animals were divided into three groups: Group 1 received saline + naloxone (SN), group 2 received morphine + saline + naloxone (MSN) and the third group received morphine + ethanol extract of dill (500 mg/kg ip) + naloxone (MDN) respectively. Simultaneous with the injection of morphine, the dill extract was injected at the same time. In order to induce the development of morphine dependence, the mice received increasing doses of morphine (10, 20, 30, and 40 mg) during four days for ten times, respectively. To induce the withdrawal symptom, two hours after the last injection of morphine, naloxone at a dose of 5 mg/kg was injected intraperitoneally. Two hours after the last injection of morphine, naloxone at a dose of 5 mg/kg was injected intraperitoneally. Jumping, standing on both feet and climbing the walls were counted during 30 minutes. The data were analyzed using the software Graph Pad prism.

**Results:** The results showed that the ethanol extract of plant significantly reduces the number of jumping due to naloxone injection in the addicted rats ( $p < 0.001$ ), but in the rearing behaviors and climb the walls of the container, a significant difference was observed with morphine.

**Conclusions:** The findings suggested that the Dill Ethanolic extract can decrease the jumping number due to Naloxone-induced effect. Therefore, Dill Ethanolic extract may have an impact in reducing of withdrawal induction by morphine.

**Keywords:** Withdrawal, Dill Ethanolic extract, Morphine, Naloxone.

---

**Corresponding Author:** Yousofvand N, Department of Biology, Faculty of Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran.

**Email:** yousofnam@yahoo.com

## Please cite this article as follows:

Bakhtiyari E, Yousofvand N, Hatami K. The Effects of Ethanolic Extract of Dill (*Anethum graveolens*) on Morphine Withdrawal Symptoms in Addicted Male NMRI Rats. *Armaghane-danesh* 2016; 21 (4): 335-347.